FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964. — No 804 —

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Philippe PAUL

né le 22 février 1937 à Paris 12e

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE D'UN NOUVEAU SPASMO-ANALGESIQUE Ro 4-6161 ROCHE (DOLIBRAX)

Son emploi dans les états spastiques aigus et douloureux du tube digestif et en proctologie

---

Président : C. DEBRAY, *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964. — THÈSE N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Philippe PAUL

né le 22 février 1937 à Paris 12e

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE D'UN NOUVEAU SPASMO-ANALGESIQUE Ro 4-6161 ROCHE (DOLIBRAX)

Son emploi dans les états spastiques aigus et douloureux du tube digestif et en proctologie

---

Président : C. DEBRAY, *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
— — (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.) BOUR (H.) LAMBLING (A.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F.) WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (K.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

II. -- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

à qui je dois tout, faible témoignage de mon immense affection et de mes sentiments de profonde reconnaissance.

A la mémoire de mon oncle,

A toute ma famille,

A mes amis.

A Monsieur le Professeur Charles DEBRAY

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Bichat

Qui nous honore en acceptant la présidence
de cette thèse.

A Monsieur le Professeur J. TURIAF

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Bichat

Qui nous a si bien conseillé à nos débuts.
Humble témoignage de notre profonde
admiration.

A Monsieur le Docteur Pierre-Emile ROBERT

Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph

Témoignage de reconnaissance pour l'enseignement précieux, si profondément humain, qu'il nous a dispensé avec tant de gentillesse.

A Monsieur le Docteur Emile PRADEL

Médecin-Assistant de l'Hôpital Saint-Joseph

Qui nous a suggéré le sujet de cette thèse
et nous a si judicieusement conseillé au cours
de ce travail.

En témoignage de notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur Pierre CARTY

A Monsieur le Docteur Jacques HOLZER

En remerciement de l'aide qu'ils ont bien voulu nous apporter au nom des Laboratoires ROCHE.

A Monsieur Hugues FERMAUD

Externe des Hôpitaux de Paris

Pour sa collaboration.

INTRODUCTION

La gastro-entérologie pose fréquemment le problème de l'interférence du fonctionnel et de l'organique.

En effet la majeure partie des affections digestives ont une double composante : un facteur neuro-végétatif d'une part et un facteur musculaire spasmodique d'autre part. Aussi, de même que toute affection d'origine digestive s'accompagne d'une composante psychique à traduction clinique plus ou moins exubérante, inversement des désordres initialement psychologiques se compliquent fréquemment de syndromes fonctionnels digestifs reposant ou non sur un substratum organique véritable. C'est pourquoi, on a souvent recours à des sédatifs associés à un spasmolytique, de préférence anticholinergique, pour leur traitement.

Le remplacement des sédatifs habituels, barbituriques en général, par un produit du genre du "Chlordiazepoxide *" puissant anxiolytique, présentait des avantages théoriques certains en évitant les phénomènes dépresseurs centraux, surtout gênant en pratique ambulatoire, provoqués par le phénobarbital ou ses dérivés.

Le traitement efficace des états spastiques douloureux nécessitant l'association d'un spasmolytique, d'un analgésique et d'un sédatif, la médication nouvelle, le DOLIBRAX, qui fait l'objet de notre étude remplissait donc ces conditions.

En effet le DOLIBRAX est l'association :

- de bromure de Clidinium : anticholinergique de synthèse, actif par voie orale, d'efficacité analogue au bromure de Méthanthéline mais beaucoup moins toxique.

---

* Librium ROCHE

- de Chlordiazépoxide : anxiolytique puissant, excellent psycho-régulateur et musculo-relaxant indéniable.

- d'Isopropylantipyrine ou Propyphénazone : analgésique et anti-pyrétique n'entrainant pas les réactions secondaires de l'Amidopyrine.

Ce médicament est présenté en comprimés dosés à :

- 10 mg de Chlordiazépoxide
- 3,75 mg de Bromure de Clidinium
- 300 mg de Propyphénazone

et en suppositoires comprenant :

- Chlordiazépoxide 20 mg
- Bromure de Clidinium 7,5 mg
- Propyphénazone 600 mg

Il semble donc que, après avoir porté un diagnostic aussi précis que possible, cette formule devrait apporter au médecin une arme efficace ; le spasmolytique puissant et l'analgésique donnant la possibilité d'influencer immédiatement le spasme et la douleur, le psycho-sédatif complétant ultérieurement , sur un plan général, l'action bénéfique locale obtenue initialement par le spasmolytique et l'analgésique, en apaisant la réaction d'appréhension et d'angoisse née de la manifestation spastique douloureuse.

Les malades qui ont fait l'objet de notre étude présentaient une symptomatologie variée : oesophagienne (cardiospasme, sténose, dyskinésie, oesophagite, cancer) gastrique (ulcère, hernie diaphragmatique, gastrite) pancréatique (pancréatite chronique) biliaire (lithiase cholédocienne, dyskinésie oddienne) intestinale et colique (volvulus du grêle, colite rebelle , rétrécissement colique) ano-rectale (ano-rectite, coccygodynie, fissures anales, douleurs anales après intervention proctologique, hémorroïdes intenses prolabées et thrombosées) .

Toutefois ces observations ont un dénominateur commun : celui de comporter un élément spasmodique soit isolé, soit prédominant, soit associé et d'avoir une symptomatologie aiguë ou rebelle à de très nombreuses thérapeutiques.

oOo

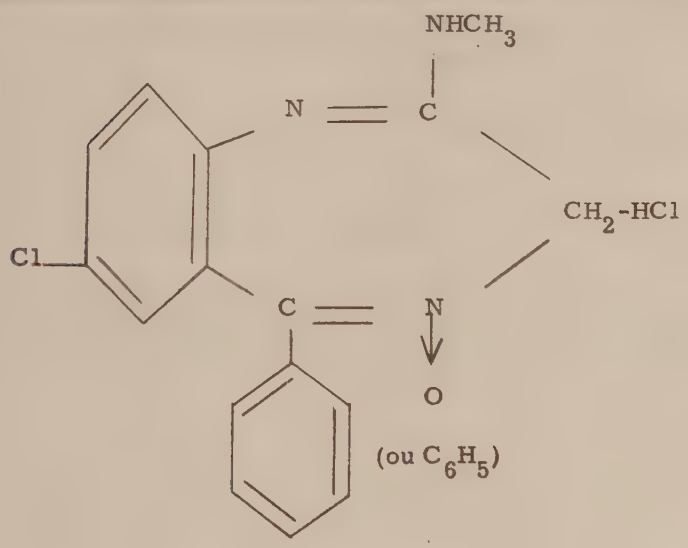
CHAPITRE I

ANALYSE DES DIFFERENTS COMPOSANTS ENTRANT DANS LA COMPOSITION DU Ro 4-6161

- LIBRIUM -

Le Librium ou Chlordiazépoxide appartenant à un groupe de substances psychotropes à effets pharmacologiques multiples, est une substance se caractérisant, sur le plan chimique, par une formule fondamentalement différente de celle des neuroleptiques et des tranquillisants majeurs et mineurs classiques, et sur le plan expérimental, par un pouvoir "apprivoisant" spécifique que ne possède pas les autres substances psychotropes.

Le Librium est un dérivé de la benzodiazépine ; il s'agit du chlorhydrate de 7-chloro-2-méthyl-amino-5-phényl-3H. I. 4. benzo diazépine -4-oxyde répondant à la formule développée suivante :



PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

1 - Toxicité chez l'animal :

a - Aigüe

La toxicité aiguë du Chlordiazépoxide chez les animaux de laboratoire est minime.

En effet la DL 50 par voie orale est de 750 mg/kg chez la souris, de 2.000 mg/kg chez le rat.

Dans une autre série d'expériences chez le rat la DL 50 a été de 1146 mg/kg en 72 h. (9).

Compte tenu des doses actives en thérapeutique, il en résulte pour le Librium une marge thérapeutique énorme.

b - Chronique

Les essais d'administration prolongée aux animaux de laboratoire ont confirmé la très faible toxicité du produit.

RANDALL (31) après avoir administré chez le rat 50 mg/kg par jour de Chlordiazépoxide pendant I8 mois et 50 mg/kg par jour pendant 6 mois chez le chien, n'a constaté aucune altération des fonctions, aucune modification anatomo-pathologique, macroscopique ou microscopique, des organes, aucun retentissement sur les fonctions de reproduction. Il a par contre remarqué que la croissance pondérale des animaux soumis à l'administration prolongée de Librium, loin d'être réduite, se trouvait accrue, par rapport aux témoins, du fait d'une stimulation de l'appétit.

c - Antagonisme et potentialisation

- L'antagoniste le plus puissant est le "Mégimide" qui à raison de 25 mg/kg réveille une souris en état d'hypnose après injection intra-péritonéale de 250 mg/kg de Chlordiazépoxide (22

- De plus il est intéressant de noter que amphétamine et cafeïne peuvent augmenter la toxicité mais que par contre le Librium potentialise le phénobarbital et faiblement l'effet hypnotique de l'alcool (9).

2 - Actions pharmacodynamiques

- Les premiers effets du Chlordiazépoxide qui ont été signalés furent l'abolition du réflexe spinal, son action musculo-relaxante de la musculature striée et son effet anti-strychnine.

- L'étude du Chlordiazépoxide chez la souris, le rat, le chien et le singe a montré des propriétés tranquillisantes, relaxantes et anti-convulsivantes plus intenses que celles du Méprobamate, le produit n'entrainant pas d'hypnose vraie (31).

- RANDALL (31) a particulièrement étudié le pouvoir respectif de relâchement musculaire du Méprobamate, de la Chlorpromazine, du Phénobarbital et du Chlordiazépoxide qui est donné par la dose à laquelle une souris placée sur un plan incliné perd l'équilibre.

L'effet du Chlordiazépoxide et du Méprobamate se confondent : soulevée par une oreille, la souris est inerte alors qu'agacée elle est capable de se déplacer. Par contre les souris soumisent à la Chlorpromazine se débattent et montrent des signes d'ataxie aux doses actives.

Causées par un médicament non hypnotique le ptosis et les paupières tombantes sont un indice de blocage neuro-végétatif ; sous l'effet d'un hypnotique courant, elles dénotent par contre une action hypnotique. Le Chlordiazépoxide ne provoque aucun de ces symptômes au contraire de la Chlorpromazine qui les donnent à doses réduites et du Méprobamate et du Phénobarbital qui les donnent à doses hypnotiques.

- De plus le produit est plus efficace que les trois autres médications pour combattre les convulsions dues au tétrazol de pentylène. De même il est inférieur au Méprobamate et à la Chlorpromazine pour prévenir les convulsions de l'électro-choc, et sensiblement égal au Méprobamate pour annihiler celles déclenchées par la strychnine.

- Mais la grande originalité du Chlordiazépoxide réside dans un pouvoir "apprivoisant" qui consiste dans la possibilité de séparer chez l'animal, rendu agressif par des lésions dans la région septale du cerveau (SCHALLEK (31)) d'une part férocité et agressivité qui se trouvent normalisées et d'autre part motilité et réactivité qui restent inchangées. Alors que les tranquillisants majeurs et mineurs jugulent habituellement, chez l'animal, les manifestations d'irritabilité au prix d'un ralentissement de l'état de veille, le Chlordiazépoxide supprime le comportement agressif sans aucune diminution de l'activité. Ainsi HEISE (31) a mis en évidence chez le singe cet effet puissant et particulier d'appri -

voisement avec une dose égale au 1/10e de celle qui procure ataxie et sédation alors que la Chlorpromazine, le Méprobamate et le Phénobarbital, pour obtenir la même normalisation de l'agressivité, provoquent ataxie et sédation. Ce pouvoir apprivoisant a également été mis en évidence avec succès chez les animaux féroces des zoos de Boston et de San Diégo.

D'autre part le Librium s'est montré comme un stimulant de l'appétit, effet inhabituel chez les autres tranquillisants. En effet, une certaine augmentation de l'appétit et un gain pondéral ont été mis en évidence par des expériences faites chez le chien, le Chlordiazépoxide étant administré soit par prise unique, soit par prise chronique pendant 90 jours (31).

Enfin, il est important de noter qu'il se différencie encore des neuroleptiques majeurs et principalement de ceux du groupe de la Phénothiazine, par l'absence d'action sur le système nerveux autonome (aucune modification cardio-vasculaire) et d'influence sur le système extra-pyramidal, ce qui contribue à sa tolérance excellente.

PROPRIETES THERAPEUTIQUES

En clinique les propriétés psychotropes du Librium ont trouvé un immense champ d'application . Il semble s'appliquer surtout à l'anxiété, aux états de tension (42), aux troubles fonctionnels et psychosomatiques, aux conflits émotifs et aux dépressions réactionnelles (10) . En résumé aux cas où une action sédative, tranquillisante et anti-dépressive est demandée.

Mais il faut insister sur le pouvoir de relaxation musculaire du Chlordiazépoxide qui bien que moins connu que l'effet anxiolytique est d'un grand intérêt. En effet nombre de praticiens ont utilisé en nerologie ou en rhumatologie l'action décontracturante du Librium qui s'ajoutant à la relaxation psychique qu'il provoque, mène à un redressement psycho-somatique (20-40).

Dans le domaine purement gastro-entérologique le Librium seul s'est également montré très actif pour neutraliser les désordres fonctionnels des voies digestives, soit en dissipant l'anxiété génératrice d'affections gastro-intestinales , soit en supprimant tension et angoisse, soit en procurant un relâchement musculaire.

Qu'il s'agisse de diarrhée fonctionnelle, d'ulcères gastro-duodénaux, de cardiospasme, de colons spastiques, de dystonie biliaire ou de troubles digestifs fonctionnels divers, la grande majorité des malades a été très améliorée par la disparition des troubles émotionnels et par la détente psychique que procure le Chlordiazépoxide (5-13-34-38).

TOLERANCE

Le Chlordiazépoxide est remarquablement peu toxique comme nous l'avons déjà dit. La surveillance systématique des fonctions hémopoïétique , hépatique, rénale, circulatoire a montré son innocuité (9) (11).

Aux doses habituelles de 10 à 40 mg /jour les effets secondaires à type d'étourdissements, de lourdeurs des jambes, de démarche ataxique et de sensation vertigineuse (22-9) dues à une diminution trop marquée du tonus musculaire sont rares et bénins n'apparaissant parfois qu'en début de cure mais disparaissant de toutes façons après diminution de la posologie. Ce n'est que lorsque la dose atteint ou dépasse 50 mg/jour que les effets secondaires peuvent apparaître avec une fréquence légèrement accrue.

La toxicité minime du produit est encore illustrée par les nombreuses tentatives de suicide qui ont été décrites. Ainsi ZBINDEN et ses collaborateurs (22) relatent 22 cas de tentatives de suicide au Librium ingéré souvent seul ou associé à d'autres drogues ou à de l'alcool. Somnolence, sédation et dysarthrie furent les signes généralement observés. La dose maxima de 2,250 mg n'a provoqué que sédation, ataxie, dysarthrie et somnolence. CLARKE (22) signale 2 tentatives manquées de suicide où l'ingestion massive de II5 et 263 capsules à I0 mg ne provoqua qu'un sommeil profond et de l'ataxie au réveil.

Dans la littérature on retrouve seulement 3 comas (22) mais le produit avait été ingéré avec du Nodular

Outre l'ataxie, la dysarthrie passagère, la somnolence et la sédation, aucun autre signe neurologique ni cardio-vasculaire n'a été enregistré.

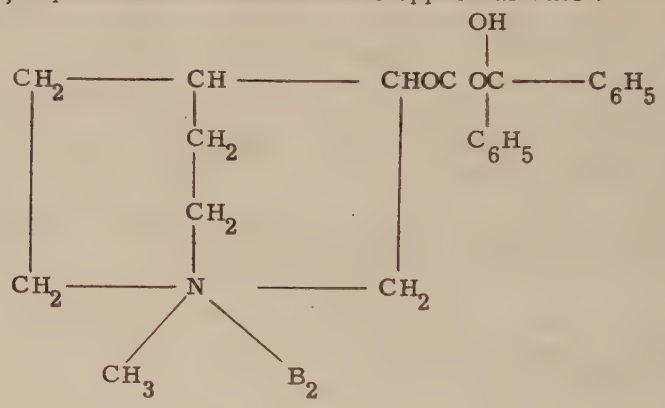
Il en résulte donc que la marge entre la dose thérapeutique et la dose toxique du Chlordiazépoxide est très ample.

oOo

- C L I D I N I U M -

Le Clidinium est un spasmolytique de synthèse du type Atropine (ester de l'acide tropique et d'un amino-alcool, la tropine) dont l'action s'apparente à celle de la Méthantéline (Banthine) mais en étant 3 fois moins toxique. L'Atropine a servi de modèle pour la production de corps anticholinergiques dans lesquels on a fait varier à la fois le groupe alcool amine et le groupe acide.

Parmi ces composés STERNBACH et KAISER (32) ont décrit les esters du 3-quinuclidinol et particulièrement de bromure de 1-méthyl-3- benziloyloxy-quinuclidinium racémique ou bromure de Clidinium, répondant à la formule développée suivante :



PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Les principales recherches pharmacologiques ont été faites par RANDALL-BENSON et STEFKO (32).

1 - Toxicité aiguë chez l'animal

Après administration unique à la souris par des voies diverses la DL 50 exprimée en mg/kg de poids a été la suivante :

- voie intra-veineuse	16, 1 mg/kg
- voie intra-péritonéale	54 mg/kg
- voie sous-cutanée	500 mg/kg
- voie orale	492 mg/kg

Dans une autre série d'expériences chez le rat la DL 50 a été de 975 mg/kg en 24 heures (9).

Chez le chien par voie veineuse la DL 50 est de 26 mg/kg.

2 - Toxicité chronique chez l'animal

La détermination de la toxicité chronique par des essais d'administration prolongée chez des animaux de laboratoire s'est montrée très satisfaisante. En effet l'injection intra-musculaire quotidienne pendant 13 semaines de 1 mg/kg de Clidinium ne modifie pas la courbe de croissance des rats. Par contre, l'administration dans les mêmes conditions, de 5 mg/kg commence à la déprimer. En employant des doses de l'ordre de 25 mg/kg de poids on constate une diminution du poids dans 29 % des cas (32).

D'autre part aucune modification hématologique ou anatomopathologique n'a été constaté sauf un certain degré d'irritation à l'endroit des injections.

3 - Actions pharmacodynamiques

L'action périphérique du bromure de Clidinium s'exerce, comme pour l'Atropine, en s'opposant aux effets muscariniques de l'acétyl-choline, notamment au niveau des fibres musculaires lisses, ce qui équivaut au blocage fonctionnel des organes innervés par les faisceaux post-ganglionnaires cholinergiques.

Comparativement à l'Atropine, le Clidinium a montré chez le lapin un pouvoir spasmolytique égal sur le spasme acétylcholinique de l'intestin isolé et, chez le chien, par l'intermédiaire de fistules gastriques et intestinales, une action relaxante aussi puissante, quoique moins longue, sur la motricité et le tonus spontanés du tube digestif.

Si la suppression du spasme bronchique déclenché par un aérosol de Méthacholine chez le cobaye vivant a nécessité des doses de Clidinium 4 fois supérieures à celle d'Atropine habituellement nécessaires pour le même effet, par contre, le Clidinium s'est montré supérieure à l'Atropine contre l'hypersécrétion salivaire déclenchée par la Pilocarpine et contre l'hypersécrétion lacrymale déclenchée par la Méthacholine. En effet l'inhibition de la sécrétion lacrymale chez le rat et l'action inhibitrice de la salivation chez le lapin s'observent déjà avec des doses 4 à 10 fois plus petites qu'avec l'Atropine.

D'autre part l'activité mydriatique du Clidinium reste inférieure à celle de l'Atropine.

Il faut remarquer également que administré seul, le Clidinium modifie très peu la tension artérielle alors qu'il exerce une activité égale à celle de l'Atropine dans le blocage de l'hypotension produite par l'acétylcholine ou l'excitation vagale.

L'activité anti-histaminique évaluée sur l'intestin isolé de cobaye reste faible et peut être chiffrée à 1/500e environ de celle de la diphénylhydramine. L'action de type papavérinique sur le spasme au chlorure de baryum de l'intestin isolé de lapin reste également assez faible comparée à celle de la papavérine.

Expérimentalement le bromure de Clidinium protège le rat au pylore ligaturé selon la technique de SHAY contre la perforation ulcéreuse et contre l'apparition de l'ulcère provoqués par l'injection d'histamine. Alors que chez les animaux témoins on observe I8 perforations d'ulcère sur 20, il n'en existe que 4 chez les animaux soumis au bromure de Clidinium. De même alors qu'on provoque 100 % d'ulcère par injection d'histamine chez les animaux témoins, 40 % des animaux sont protégés par le Clidinium.

Quant à l'action ganglioplégique mise en évidence en cherchant la réponse de la membrane nyctitante du chat anesthésié, à l'excitation du symphatique cervical, comme pour l'Atropine elle est très faible et ne se manifeste qu'à des doses très supérieures à celles qui inhibent les réponses vagales.

Enfin SCHALLEK et SMITH (37) ont étudié les modifications de l'électroencéphalogramme du chien sous l'effet du Clidinium et ont remarqué une diminution de la fréquence seulement à partir de I0 mg/kg alors que les doses faibles restent sans effet, au contraire de l'Atropine qui produit à dose faible (0, 1 mg/kg) d'abord une augmentation puis une diminution de la fréquence, créant une hyperactivité des animaux d'expérience. L'absence d'anomalies électroencéphalographiques permet aux auteurs de prévoir l'absence d'effets secondaires sur le système nerveux central.

PROPRIETES THERAPEUTIQUES - ETUDE CHEZ L'HOMME

En clinique une évaluation comparative (23-24) de l'inhibition de la sécrétion gastrique provoquée par divers anticholinergiques ainsi que la mesure radiologique du ralentissement du transit digestif (35) situent le bromure de Clidinium parmi les substances les plus actives. Ces données ont trouvé leur pleine confirmation dans de nombreuses études concernant des états pathologiques fonc-

tionnels et organiques du système gastro-intestinal (2,19, 26, 33).

La majorité des essais thérapeutiques du Clidinium a été faite dans des cas de pathologie digestive variée mais surtout dans des cas d'ulcères gastro-duodénaux avec prédominance d'ulcères duodénaux et de "colons irritables" terme par lequel les auteurs anglo-saxons entendent des troubles fonctionnels de la musculature lisse du colon se manifestant par une augmentation et une intensification du péristaltisme, accompagnés d'hypersecrétion et d'hypersensibilité de la muqueuse intestinale. La symptomatologie allie des troubles digestifs (douleur réveille-matin ou périodique pseudo-ulcéreuse, constipation ou alternance de diarrhée ou de constipation) et des signes d'anxiété et de dépression. On observe souvent une sensibilité à la palpation de l'hypogastre ; la rectosigmoïdoscopie découvre une muqueuse normale ou luisante et parfois une hyperhémie ; enfin l'examen radiographique ne révèle pas d'aspect pathologique.

Furent également soumis aux essais : des gastrites surtout hyper trophiques, différentes affections fonctionnelles gastro-duodénales et biliaires, des hernies hiatales, des syndromes post-gastrectomie et post-cholécystectomie, des colopathies.

MAC GOWAN et STANLEY (23) ainsi que MAC HARDY et ses collaborateurs (24) ont étudié les effets comparatifs du Clidinium et de divers anticholinergiques sur la sécrétion gastrique de base, l'estomac étant vide, et sur la sécrétion provoquée par un repas d'épreuve. Les premiers en utilisant des doses faibles par voie orale et par voie parentérale ont constaté, après repas d'épreuve, une baisse constante de l'acidité, de l'ordre de 20 à 50 %, ainsi qu'une réduction du volume des sécrétions. Les seconds ont employé des doses plus fortes, de l'ordre de 25 mg per os, chez des malades porteurs d'ulcères. Ils ont remarqué un effet d'inhibition de la motilité gastro-duodénale proportionnellement plus important que l'effet de réduction des sécrétions et de l'acidité. Toutefois ce dernier a été marqué chez 60 % des malades à partir de la 60è minute mais seulement pour une durée de 3 heures.

ROSSIEN (35) a traité 27 malades, dont la majorité était atteinte d'ulcères gastro-duodénaux, par 4 prises journalière de 7,5 mg de Clidinium pendant 10 jours. Il a obtenu 59 % de succès. Des contrôles radiographiques faits avant et après traitement selon la même technique à savoir prise de clichés 3 heures et 6 heures après l'injection de 7,5mg de Clidinium ont montré d'une part une augmentation de la stase gastrique par réduction de la motricité, un ralentissement du péristaltisme intestinal et d'autre part 37 % d'amélioration des lésions organiques pendant cette courte période.

D'autres auteurs (2, I9, 26, 33) ont également employé le bromure de Clidinium en pathologie digestive avec des doses quoti-

diennes oscillant entre 20 et 30 mg réparties dans la journée. Tous ont obtenus d'excellents résultats dans une proportion variant entre 50 et 60 % des cas. Il faut insister sur la qualité des résultats dans les "colons irritables" et les ulcères gastro-duodénaux. Ailleurs , dans les gastrites hypertrophiques, les hernies hiatales, les "dumping syndroms", les douleurs après cholécystectomie, les dyskinésies biliaires, nombre d'excellents résultats ont été enregistrés.

Devant la constatation d'un état concomittant de tension nerveuse, d'anxiété ou d'insomnie, certains ont été amené à associer au Clidinium un sédatif central le "Noludar" et ont noté de très bons résultats dans les manifestations gastro-intestinales fonctionnelles et psycho-somatiques (I9, 26).

Il résulte de ces travaux que le bromure de Clidinium se révèle être un anticholinergique efficace d'action analogue à celle de la "Banthine", peut être moins puissant que l'Atropine , qui demeure le chef de file, mais surtout provoquant moins d'effets secondaires que les précédents et n'ayant jamais entrainé d'accoutumance.

TOLERANCE

Dans l'ensemble la tolérance générale du Clidinium a été jugée supérieure à celle de l'Atropine ou de la Banthine (23-24).

Selon HUFFORD (I9) "compte tenu de la puissance de ce médicament, ses effets secondaires n'ont pas été excessifs". Mais les effets secondaires doivent être acceptés comme nécessaires à une action anticholinergique efficace et ils bénéficient de la même tolérance que les effets thérapeutiques ; ainsi la secrétion gastrique inhibée n'apparait pas si l'on obtient pas de sècheresse buccale (2).

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés ont été la sensation de bouche sèche et une certaine tendance à la constipation. Beaucoup plus rarement ont été rencontrés une difficulté de la miction, une difficulté de l'accommodation ou des nausées. On a souvent remarqué que certains effets secondaires disparaissaient spontanément au bout de quelques jours même lorsque le traitement était poursuivi aux mêmes doses ; sinon ils disparaissaient pratiquement toujours en adoptant une posologie inférieure.

Bien que les effets secondaires soient moins importants avec le Clidinium qu'avec l'Atropine, il semble toutefois que la présence de glaucome ou d'antécédent d'hypertension rétinienne soit une contre-indication à l'emploi du bromure de Clidinium. De même que pour les autres anticholinergiques, on sera très prudent en cas d'hypertrophie prostatique.

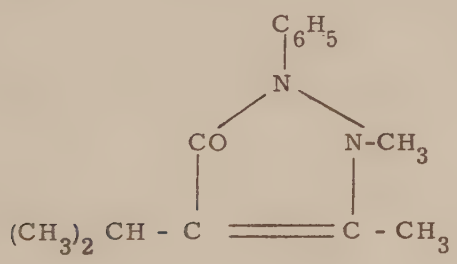
Enfin au cours des différents essais du Clidinium, aucun phénomène toxique, aucune atteinte de la moëlle ou des tissus parenchymateux n'a été observé.

oOo

- PROPYPHENAZONE -

La Propyphénazone ou Isopropylantipyrine, produit du Codex est une poudre blanche difficilement soluble dans l'eau appartenant à la famille chimique de l'Amidopyrine, analgésique et antipyrétique bien connu.

C'est un dérivé de la pyrazolone : il s'agit de l'isopropyl-4-diméthyl- 2, 3 oxo-5-phényl-1 △ 3-pyrazolone répondant à la formule développée suivante:



PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Les propriétés pharmacologiques de l'Isopropylantipyrine ont été particulièrement étudiées chez l'animal par K. FROMHERZ (15).

1 - Toxicité aiguë

Après administration unique per os de Propyphénazone chez différents animaux la DL 50 a été :

- chez la souris de 2 g/kg
- chez le lapin de 0,5 g/kg.

- chez le chat de 0, 15 à 0, 2 g/kg.

alors qu'elle était respectivement chez les mêmes variétés d'animau de 0, 8 g/kg, de 1, 25 g/kg et de 0, 3 à 0, 4 g/kg pour l'Amidopyrine.

Dans une autre série d'expériences chez le rat (9) la DL 50 fut de 1877, 5 mg/kg en 24 heures ou de 1762, 5 mg/kg en 72 heures.

2 - Toxicité chronique

La détermination de la toxicité chronique par administration prolongée de Propyphénazone chez le chien s'est montrée très satisfaisante (I5). Des chiens pesant en moyenne 20 kilos ont reçu par voie orale de 0, 50 à 2 g de Propyphénazone par jour pendant 10 jours soit une dose totale moyenne de 7, 7 g et jamais il n'a été observé de réactions fâcheuses tant sur le plan sanguin que sur le plan rénal.

D'autre part MIESCHER et PLETSCHER (25) ont déterminé la durée de vie des érythrocytes marqués au chrome radio-actif chez deux séries de sujets. Une série ayant subi un traitement de 7 semaines par l'Isopropylantipyrine, l'autre un traitement par la Phénacétine. Le temps de survie fut mesuré en tenant compte de la diminution de la radio-activité sanguine et du temps de demi-vie du chrome injecté qui est de 26, 5 jours. La radio-activité sanguine étant mesurée 24 heures après le marquage, les auteurs concluent qu'il n'y a pas de diminution de survie des hématies avec l'Isopropylantipyrine alors qu'il y a une diminution marquée avec la Phénacétine.

La tolérance à l'administration chronique per os du produit n'ayant entrainé chez l'animal dans les conditions expérimentales aucune atteinte hématologique ou organique, son utilisation chez l'hom me ne parait donc pas présenter de contre-indications.

3 - Actions pharmacodynamiques

Le mécanisme de l'analgésie de l'Isopropylantipyrine n'est pas encore très clair. Cependant on admet qu'il y a dans l'hypothalamus ou dans le thalamus des neurones réceptifs qui interviennent dans la transmission des stimulations douloureuses ascendantes. On admet que les médicaments analgésiques agissent au niveau de cette zone réceptrice. De fait nous savons que chez l'homme l'appré ciation de la douleur dépend de cette région.

Comme l'action antipyrétique se situe dans les noyaux hypothalamiques, par analogie, on admet que l'action analgésique se pro-

duit sensiblement au même niveau et lui est parallèle (15). Les médicaments du genre de la Propyphénazone ne modifient pas les autres sensations comme le tact. De même, à la différence de la Morphine qui agit sur le cortex sensitif, ces médicaments ne modifient pas la valeur psychique de la douleur ou les réactions émotionnelles ou motrices qui l'accompagnent.

Une étude des propriétés analgésiques de l'Isopropylantipyrine a été faite par 2 méthodes (9) : l'une basée sur la recherche du seuil de la douleur et l'étude des réactions du rat stimulé électriquement à la queue, l'autre basée sur l'évaluation de l'intensité de la douleur chez le rat porteur d'une arthrite au nitrate d'argent. Les mêmes doses ont été utilisées pour ces 2 méthodes à savoir :

- une dose faible de 228,5 mg/kg
- une dose moyenne de 355,5 mg/kg
- une dose forte de 592,5 mg/kg.

Au cours de la méthode par les stimulations électriques de la queue du rat, l'Isopropylantipyrine s'est montré comme un analgésique efficace aux doses fortes touchant essentiellement les réactions spécialisées de fuite et de morsure et diminuant significativement l'accroissement de l'excitabilité. De même au cours de la douleur provoquée par une arthrite au nitrate d'argent, l'Isopropylantipyrine a donné une protection avérée. Toutefois le Ro 4-6161 semble agir plus efficacement à dose égale, sur cette même douleur ; l'action des 2 drogues étant pratiquement nulle après 24 heures.

D'autre part la Propyphénazone s'est révélée un antipyrétique supérieur à l'amidopyrine (15). Après injection d'I/2 à 1 cc d'une suspension stérile de colibacilles et de glycérine à un lapin selon la méthode de Kiliani, la température centrale du lapin augmente de 0,5 à 2 degrés 3 heures après l'injection et se maintient en plateau aux environs de 40-41° pendant 36 heures. FROMHERZ (15) a constaté une diminution moyenne de 1°1 avec 20 mg d'Isopropylantipyrine sans jamais entrainé d'hypothermie alors qu'avec la même dose d'Amidopyrine chez le même groupe de lapins la diminution moyenne de la température n'était que de 0°55 ; la durée d'action de l'Isopropylantipyrine étant comparable à celle des antipyrétiques usuels.

De plus cet analgésique a montré une action spasmolytique marquée sur la musculature lisse de nombreux organes. Ainsi sur l'intestin isolé de lapin, il procure une action dépressive prononcée sur le tonus et l'amplitude des mouvements intestinaux, action qui peut se chiffrer au dixième de celle de la papavérine mais qui est quatre fois plus forte que celle de l'Amidopyrine. Il faut noter à cet effet que les dérivés de la Pyrazolone provoquent généralement une réduction prolongée de la pression artérielle, réduction probablement en rapport avec leur action spasmolytique.

Toutefois chez le chat, la diminution de la pression artérielle par l'Isopropylantipyrine ne survient qu'aux doses toxiques.

Enfin le rapport de la dose antipyrétique à la dose toxique étant de 1/25 il en résulte une marge thérapeutique très grande et une toxicité pratiquement nulle avec doses employées habituellement.

oOo

- LE DOLIBRAX ou Ro 4 - 6161 (9) -

Compte-tenu de la composition du DOLIBRAX :

- Chlordiazépoxide : 10 mg
- bromure de Clidinium 3,75 mg
- Propyphénazone 30 mg

On peut considérer la quantité de Clidinium comme négligeable et n'intervenant pas dans la toxicité du produit. Par contre, la concentration en Propyphénazone est 30 fois supérieure à celle du Chlordiazepoxide. Or dans la même série d'expériences leurs DL 50 ont été respectivement de 1762,5 mg/kg pour l'Isopropylantipyrine et de 1146 mg/kg pour le Chlordiazepoxide chez le rat alors qu'elle était de 975 mg/kg pour le Clidinium ; la DL 50 du Ro 4 6161 étant de 1237,5 mg/kg on peut considérer qu'elle est sensiblement celle du Librium et que l'adjonction d'une faible quantité de Librium augmente la toxicité de l'Isopropylantipyrine (9).

En ce qui concerne la toxicité chronique du produit Ro 4-6161, elle a été recherchée chez le rat mâle pour un traitement par voie orale ayant duré 8 semaines.

Aux 2 doses utilisées 62 et 124 mg/kg correspondant au 1/20e et au 1/10e de la DL 50 l'administration du produit n'a pas entrainé de modification pathologique du nombre des globules rouges et du nombre des globules blancs. Après 8 semaines de traitement on a seulement noté chez les animaux traités une légère diminution des granulocytes par rapport aux animaux témoins et une augmentation significative du poids des surrénales vraisemblablement due à l'effet corticotrope de l'Isopropylantipyrine (9).

Enfin l'examen des viscères n'a montré l'existence d'aucune lésion pathologique et en particulier aucune atteinte de la muqueuse gastrique.

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE DU PRODUIT Ro 4-6161

Pour tester cette combinaison nouvelle nous avons utilisé la seule évaluation clinique, mais en ne choisissant que des patients rebelles aux thérapeutiques habituelles ou en période aiguë de leur maladie. C'est ainsi que nous avons volontairement éloigné de notre étude les malades présentant une maladie organique justiciable d'un traitement classique.

D'autre part nous avions la notion que l'association de 5 mg de Chlordiazépoxide et de 2,5 mg de bromure de Clidinium par dragée (LIBRAX Roche) avait donné d'excellents résultats en pathologie digestive.

Ainsi les premières expérimentations cliniques d'une telle association ont été faites par HOCK aux Etats-Unis et en Europe par CAMATTE et GAUTHIER, CHIOLERO, JACOT, SCALITI, DEMOLE.

Pour CAMATTE et GAUTHIER (7) 74 % des malades présentent une suppression marquée ou du moins satisfaisante de leurs troubles, ainsi qu'une amélioration de leur état général, alors que dans une série témoin recevant un placebo, 41 % seulement des patients sont améliorés. JACOT (21) chez 30 malades souffrant de "colon irritable" a obtenu 67 % de résultats excellents et seulement 20 % d'échecs. HOCK (I7) chez 100 malades souffrant d'affections digestives variées, organiques aussi bien que fonctionnelles et présentant tous des signes d'anxiété et de tension nerveuse a constaté 76 % de bons résultats. SCALITI (36) a remarqué un effet très marqué du Librax dans les crises de coliques hépatiques d'intensité faible ou moyenne. Lorsque la douleur était considérable, le Librax a permis de réduire la dose d'opiacés.

D'autre part de même que nous avons pratiquement écarté de notre étude les colopathies fonctionnelles mis à part 5 cas très rebelles, nous avons pratiquement éliminé les ulcères gastro-duodénaux, la littérature nous ayant montré que le Librax convenait bien à la cure des

ulcères influençant favorablement la phase algique et la cicatrisation même chez des ulcéreux rebelles aux traitements antérieurs (6, I6, 28, 30).

BEER (3) a effectué différents dosages du suc gastrique après stimulation soit à l'insuline, soit à l'histamine après administration de Clidinium ou de Librium. Alors que le Librium n'avait aucun effet sur la sécrétion gastrique ni après insuline, ni après histamine, il remarque par contre que le Clidinium provoque une baisse des acidités libre et totale après histamine, le volume du suc gastrique n'étant pas significativement affecté. Il constate de plus, chez les malades traités par le Librax une diminution du volume gastrique total et de l'acidité totale de la période de la nuit et à jeun avec l'effet le plus frappant sur le volume de la sécrétion pendant la nuit expliquant les bons résultats cliniques de son expérimentation.

BOHM (4) prouve que le librax freine d'autant plus la sécrétion acide de la muqueuse gastrique que les valeurs initiales de cette sécrétion sont plus élevées. C'est pourquoi pense-t-il, on peut employer avec succès ce produit dans toutes les formes d'hyperacidité rien ne s'opposant d'ailleurs à l'utiliser chez des patients à acidité normale ou hyponormale.

RAMOS CRISTERNA (30) obtient I7 excellents résultats sur 20 ulcères gastro-duodénaux.

MORKEL (28) quant à lui obtient 96 % de bons résultats chez des ulcéreux ayant subi de très nombreux traitement sans succès et il constate que l'association semble avoir une action synergique la quantité de Clinidium et de Librium par dragée se trouvant à une dose subthérapeutique.

Enfin CAMATTE et CAUTHIER (6) dans une étude comparative de diverses thérapeutiques portant sur I28 ulcéreux montrent que l'utilisation fort simple, au cours de la poussée ulcéreuse, d'un anticholinergique et d'un produit psychotrope-anxiolytique pris par voie orale, donne des résultats thérapeutiques identiques à ceux des traitements plus complexes comportant des injections parentérales et du bismuth.

En résumé tous les auteurs ont retenu le Librax comme un excellent médicament pour le traitement des malades présentant avec des troubles gastro-intestinaux un état de tension et d'anxiété cette médication se révélant particulièrement efficace dans les ulcères gastro-duodénaux, les colopathies et surtout les "colons irritables", les dyskinésies et les dyspepsies biliaires étant très heureusement influencées par le Librax. Les meilleures indications se trouvent lorsqu'un élément émotif intervient et il est particulièrement efficace contre les manifestations gastro-intestinales et biliaires à prédominance spastique.

D'ailleurs au cours de notre étude où nous avons choisi plus particulièrement des malades souffrant de manière très aiguë, lorsque la phase algique aiguë fut traitée avec succès par le Ro-4-6161, parfois, nous avons conseillé volontier le Librax comme traitement d'entretien.

oOo

- METHODES D'ETUDE -

L'étude du produit repose sur des données exclusivement cliniques. 84 malades furent soumis à l'expérimentation. Il s'agit soit de sujets hospitalisés en service de gastro-entérologie, soit de sujets suivis de manière ambulatoire.

Dans les 2 cas, chaque malade subit avant la cure, un bilan reposant sur les données de l'examen clinique et des examens complémentaires nécessaires à son état. Le produit fut alors administré seul pendant une durée variable entre 8 et I5 jours voire 3 semaines. Parfois même nous avons interrompu le traitement au bout de quelques jours afin de vérifier son efficacité sur la réapparition des symptômes. Les effets de la thérapeutique et les éventuels incidents et accidents furent soigneusement notés.

La dose utilisée au départ fut de 2 à 3 comprimés par jour, répartis en prises espacées. La posologie fut ensuite adaptée à chaque individu, les doses ne subissant pas de changement ou bien étant soit augmentées à 4 comprimés soit réduites à 2 voire 1 comprimé par jour.

oOo

- MATERIEL D'ETUDE-

Donc les malades soumis à l'expérimentation s'élèvent au nombre de 84.

Au point de vue sexe, on compte parmi eux 55 hommes et 29 femmes âgés de 25 à 78 ans.

Au point de vue gastro-entérologique, les manifestations cliniques apparaissent assez variées et se répartissent comme suit :

- Pathologie oesophagienne

. cancer de l'oesophage ..... 16 malades
. sténose oesophagienne après ingestion de caustique ..... 1 malade
. dyskinésie oesophagienne ..... 1 malade
. cardiospasme ..... 1 malade
. oesophagite ..... 1 malade
. mégaoesophage idiopathique ..... 1 malade

- Pathologie gastrique

. gastrite ..... 1 malade
. hernie diaphragmatique ..... 1 malade
. ulcus ..... 1 malade

- Pathologie biliaire

. dyskinésie oddienne ..... 2 malades
. lithiase cholédocienne ..... 2 malades

- Pathologie pancréatique

. Pancréatite chronique ..... 6 malades

- Pathologie colique

. rétrécissement colique ..... 2 malades
. colites rebelles ..... 5 malades

- Pathologie ano-rectale

. Ano-rectite ..... 6 malades
. coccygodynie ..... 7 malades
. douleurs post-opératoires ..... I7 malades
. fissures anales ..... 7 malades
. prolapsus hémorroïdaire prolabé et thrombosé ..... 2 malades
. microthrombose ..... 1 malade

- Affections diverses

. poussées de volvulus du grêle sur bride ..... 1 malade
. péri-aortite anévrysmale ..... 1 malade
. hoquet et vomissement ..... 1 malade

Nous avons donc fait appel à des affection très disparates, de façon à ouvrir au maximum l'éventail de l'expérimentation. Nous

avons recueilli un grand nombre d'affections proctologiques car l'efficacité du produit nous a paru fort intéressante dans ce domaine qui est souvent délaissé. Toutefois toutes ces observations possèdent un point commun : elles comportent toutes un élément spasmodique.

oOo

- TESTS D'EFFICACITE - RESULTATS-

Il faut d'emblée souligner que l'appréciation des résultats obtenus reste délicate et peut prêter à critique, car il fut souvent difficile de systématiser l'effet du produit étant donné la diversité des malades Toutefois nous avons jugé de l'efficacité d'après l'action obtenue sur l'effet spasmodique douloureux tel que celui que l'on peut observer par exemple dans les colites rebelles, les lithiases cholédociennes ou les affections proctologiques et plus rarement sur l'élément spasmodique non douloureux par exemple en ce qui concerne les dyskinésies oesophagiennes ou les cardiospasmes. Quant aux cancers de l'oesophage notre souci majeur fut de noter l'action du spasmo-analgésique sur la dysphagie sans toutefois faire abstraction des troubles accompagnateurs telles les douleurs ou les régurgitations.

Enfin nous avons surtout attaché du poids au caractère immédiat de l'effet obtenu, à la coïncidence entre la disparition des phénomènes subjectifs et la prise du médicament, au caractère durable de l'amélioration et à sa persistance malgré la suppression du traitement. Nous avons également pris en considération l'action du produit sur l'anxiété et les troubles du sommeil lorsqu'ils existaient.

C'est en vertu de ces différents critères que nous avons répartis nos malades en 5 catégories : <u>excellents résultats</u>, <u>résultats seulement bons</u>, <u>résultats moyens</u>, <u>résultats médiocres</u> et <u>résultats nuls</u>. Dans nos tableaux récapitulatifs les résultats excellents partiels (douleur, anxiété, etc...) ont été marqués de 4 croix, les bons de 3 croix, les moyens de 2 croix, les médiocres d'une croix et les nuls d'1 zéro. Nous avons également tenu compte de la tolérance du médicament dans les tableaux : nous mîmes 3 croix lorsqu'elle fut parfaite, 2 croix lorsqu'elle ne fut que bonne donnant quelques petits troubles, 1 croix lorsqu'elle fut moyenne et 1 zéro lorsqu'elle était franchement mauvaise.

- Excellents résultats :

Nous avons retenu dans ce groupe 40 malades chez qui la thérapeutique par le médicament a entrainé la disparition complète du symptôme dominant. Cette disparition a été rapide et a persisté en général après l'arrêt du traitement.

- Résultats seulement bons :

Nous avons classé dans cette catégorie 25 malades. Ici les symptômes qui ont fait prescrire le produit n'ont pas totalement disparu ou bien ont disparu avec un temps de latence beaucoup plus important que précédemment. Mais il n'en est pas moins vrai que ces malades ont été très améliorés et se sont sentis particulièrement soulagés.

- Résultats moyens :

On ne compte ici que 3 malades. Bien que ces malades aient été améliorés, leur amélioration n'a été que de courte durée, ou bien n'a pas porté sur le symptôme dominant ou bien encore l'affection n'était pas justiciable du produit. C'est pourquoi nous les avons inclus dans cette catégorie.

- Résultats médiocres :

Les malades de cette catégorie sont au nombre de 6. Les malades n'ont été que très peu soulagés et souvent leur amélioration n'a porté que sur l'insomnie ou l'anxiété. Ces malades n'ont pas ressenti de "mieux être" soit que nous ayons été obligés de baisser la posologie par suite d'effets secondaires désagréables, soit même que nous ayons dû interrompre le traitement de la même manière que nous l'avons fait parfois chez les malades où le résultat fut nul.

- Résultats nuls :

Dans ce groupe nous trouvons 10 malades chez qui la thérapeutique n'a eu aucun effet d'aucune sorte. Comme dans le groupe précédent ou bien le traitement a dû être interrompu ou bien le médicament s'est révélé tout à fait inefficace.

Il est toutefois important et intéressant de noter que sur 84 malades nous abons obtenu 65 résultats excellents ou bons soit un peu plus de 77 % de succès contre seulement , en associant les résultats moyens aux résultats médiocres et nuls, I9 mauvais résultats soit un peu plus de 22%.

Dans le but d'illustrer l'apport thérapeutique certain, constitué par le produit et les lacunes de cette association nous nous proposons de rapporter succintement les observations des malades matière de notre expérimentation.

oOo

- PATHOLOGIE DE L'OESOPHAGE -

I - CANCER DE L'OESOPHAGE

16 malades ont été choisis pour notre expérimentation.

1 - Monsieur BER... âgé de 66 ans vient nous consulter pour une dysphagie aux solides apparue 1 mois 1/2 auparavant.

Le malade a une sensation de barre rétro-sternale à l'ingestion des aliments solides avec des hoquets fréquents et l'état général est bien conservé malgré un amaigrissement de 3 kilos 1/2.

Des radiographies pratiquées montrent une image lacunaire du I/3 inférieur de l'oesophage.

Le 23. 11. 1963 nous mettons le malade au produit à la dose de 3 comprimés par jour à prendre I/2 heure avant les repas.

3 jours plus tard nous revoyons le malade et l'amélioration est très nette puisque le hoquet qui existait après chaque repas a totalement disparu. De plus le malade qui ne prenait qu'une alimentation liquide mange de la viande hachée, du fromage, des gâteaux secs et du pain trempé sans aucune gêne.

Le 29. 11. 1963 le malade est très satisfait car il se nourrit d'une façon quasi normale. Il persiste toutefois une légère dysphagie pour les aliments très solides comme les croûtes de pain.

Le médicament est très bien supporté mise à part une légère asthénie.

Le 5 décembre le malade est opéré pour la mise en place d'un tube de Mousseau.

2 - Monsieur BOU... âgé de 63 ans présente lorsqu'il vient à la consultation une dysphagie permanente et complète accompagnée de régurgitations.

Les radiographies de l'oesophage montrent une image lacunaire du 1/3 moyen avec dilatation sus-jacente et rétrécissement très important en dessous.

Le malade a qui l'on a prescrit 3 comprimés par jour de Dolibrax peut dès le 2e jour du traitement s'alimenter de façon subnormale. De plus, il existe une suppression complète des régurgitations.

Le malade est très amélioré à tel point que le 5e jour du traitement il oublie de prendre ses comprimés. Dysphagie et régurgitations réapparaissent dans la journée. On fait alors prendre 1 comprimé au malade, tous les symptômes cessent I/2 heure après.

Des radiographies pratiquées au bout de 12 jours de traitement et 1/2 heure après la prise d 'un comprimé montre un relachement important de la sténose comparativement aux clichés antérieurs.

La tolérance fut excellente ainsi que le résultat.

On pratique chez ce malade une oesophagectomie avec plastie.

3 - Monsieur CHA... est âgé de 50 ans lorsqu'il entre dans le service avec une dysphagie aux solides apparue très nettement en octobre I963. Cette dysphagie fut précédée d'une période d'anorexie remontant à 3 ou 4 mois auparavant.

Le 7. 12. 1963 la dysphagie apparaît pour les liquides et s'accompagne de régurgitations alimentaires et glaireuses d'hypersialorrhée, d'éructations et de hoquet, de dyspnée d'effort et de toux.

De plus on note un amaigrissement de 10 kilos.

Les différents examens pratiqués permettent de mettre en évidence une sténose bourgeonnante du 1/3 moyen de l'oesophage.

On débute le traitement à cette date par 3 comprimés par jour.

Le 9. 12. 1963 la dysphagie n'est pas modifiée et le malade se plaint de vomissements.

Par la suite le traitement étant poursuivi, les vomissements cessent mais le malade se plaint de sensation d'acidité gastrique.

De toute façon il n'y a aucune amélioration sur le plan dysphagique. On note simplement que le malade qui était insomnique dort bien.

On arrête le traitement qui fut un échec le 20. 12. 1963, le malade devant subir une jéjunostomie.

4 - Monsieur CHAM... âgé de 59 ans présente depuis 1 mois 1/2 une dysphagie aux solides permanente avec des douleurs épigastriques immédiatement après les repas accompagnées de vomissements alimentaires ou aqueux. On note de plus un amaigrissement de 6 kilos.

La radiographie montre une sténose du bas oesophage et du cardia avec un aspect lacunaire du pôle supérieur de l'estomac.

Le traitement est mis en route le 31. 3. 1964 à la dose de 3 comprimés par jour.

Au bout du 4è jour de traitement il n'y a absolument aucune amélioration.

Le malade est confié aux chirurgiens le 4. 4. 1964 qui pratiquent une résection anastomose. Il s'agissait d'un énorme bloc néoplasique envahissant tout le bas oesophage et toute la partie supérieure de l'estomac.

5 - Monsieur DAC... âgé de 69 ans entre dans le service au mois de décembre 1963 car il présente depuis la mi-novembre une dysphagie totale et continue avec douleur à type de gêne et de sensation pénible d'arrêt. Il existe également des régurgitations alimentaires et glaireuses, un amaigrissement de 14 kilos et une asthénie importante.

Avant d'entrer dans le service, ce malade avait pris de la Viscéralgine et des suppositoires de Lanserol qui avaient eu une action bénéfique.

Les radiographies diagnostiquent un cancer du 1/3 inférieur de l'oesophage.

On débute le traitement le 7.XII. 1963 par 3 comprimés répartis dans la journée et on ne note que peu d'amélioration aussi on augmente la dose à 4 comprimés au bout de 2 jours.

Dès cet instant le résultat est excellent le malade pouvant s'alimenter normalement

On arrête le traitement le 14. 12. 1963 afin de pratiquer une résection anastomose.

6 - Monsieur DEL... âgé de 76 ans ancien gastrectomisé présente une dysphagie apparue en mars I963. Lorsqu'il entre dans le service sa dysphagie est complète, permanente et s'accompagne de douleurs à type de crampes épigastriques, d'éructations, parfois de hoquet et de dyspnée d'effort.

Il existe un énorme amaigrissement, plus de I8 kilos, et une anorexie globale.

Le traitement est mis en route le 8. I. 1964 à la dose de 3 comprimés par jour et dès le lendemain on constate une amélioration considérable chez ce malade qui n'avalait plus rien. En effet ce malade a la possibilité de manger de la viande hâchée et des biscottes, ce qu'il n'avait pu faire depuis des mois.

Cependant ici, on ne note aucune action du médicament sur les douleurs.

Dans les jours suivants le malade a continué à s'alimenter la dysphagie n'ayant pas repris.

Ce malade est ravi de son traitement malgré l'apparition d'une sensation d'acidité gastrique.

On arrête le traitement le I8 janvier afin de totaliser la gastrectomie car il s'agissait d'un cancer restant du cardia et de la grosse tubérosité.

7 - Monsieur DELA.... âgé de 61 ans vient consulter le 21. 1. 6 pour des troubles minimes. Il n'existe qu'une dysphagie légère avec une sensation d'arrêt intermittente et incomplè au niveau du cardia.

Il s'agit d'un cancer du bas oesophage englobant le cardi et la grosse tubérosité et malgré un traitement de 8 jours

aux doses habituelles le résultat fut nul n'amenant absolument aucune amélioration.

8 - Monsieur HOE.... âgé de 62 ans. Chez ce malade les troubles ont débuté 1 an auparavant par une douleur thoracique gauche suivant l'ingestion d'une bouchée. 6 mois plus tard s'installait une dysphagie pour les solides avec des picotements rétro-sternaux et quelques éructations, accompagnée d'une anorexie élective pour la viande.

Le traitement fut mis en oeuvre le 16. 12. 1963 toujours à la même dose.

Certes la dysphagie accusée par le malade n'était ni intense, ni permanente mais il n'en est pas moins vrai qu'elle disparait totalement ainsi que ses signes accompagnateurs dès le début du traitement. Ainsi le malade a avalé devant nos yeux de gros morceau de pain de seigle sans présenter la moindre difficulté.

De plus apparition d'un fort appétit le malade doublant les repas hospitaliers de petits repas "personnels".

La tolérance fut parfaite et le traitement fut arrêté le 26. 12. 1963 afin de pratiquer une oesophagectomie. Il s'agissait d'un épithélioma épidermoïde différencié du 1/3 supérieur de l'oesophage.

9 - Monsieur KER... âgé de 58 ans chez qui les différents examens montrent une sténose oesophagienne infiltrante serrée, étendue du 1/3 inférieur de l'oesophage voit apparaitre en octobre I963 une dysphagie pour les solides s'accompagnant de hoquet, de régurgitations et d'un amaigrissement de I8 kilos mais sans symptomatologie douloureuse.

Après un traitement de 8 jours ayant débuté le 7. 12. 1963 la dysphagie disparut pratiquement complètement permettant au malade une alimentation subnormale pendant cette période.

Malheureusement ce malade décèda après la mise en place d'un tube de Mousseau.

10 - Madame LEH... âgé de 63 ans est adressée dans le service le 25. 11. 1963 pour une dysphagie complète pour les solides apparue 2 semaines auparavant.

Cette dysphagie s'accompagne de vomissements immédiats, dès la tentative de déglutition d'une bouchée, et de douleurs de l'hypochondre gauche à type de crampes irradian en 1/2 ceinture vers la pointe de l'omoplate gauche .

Cette malade présente un rétrécissement de l'oesophage a niveau de la limite du 1/3 moyen et du 1/3 inférieur avec dilatation sus-jacente.

Le Ier traitement mis en oeuvre est à base de Largactil e de Dibromuré d'atropine . Ce dernier entrainant une exagér tion des douleurs et des vomissements est arrêté le 2e jour.

C'est alors que nous prescrivons le médicament à la dose d'un comprimé écrasé dans de l'eau matin, midi et soir.

Le 1er jour du traitement, non seulement le médicament n'a aucune action sur les douleurs, ni sur la dysphagie mais provoque un abattement, des étourdissements et des vomissements très importants nous obligeant à diminuer la posologie.

A la dose de 2 comprimés par jour les mêmes troubles apparaissent , aussi arrete-t-on le traitement le 28. 11. 1963 devant l'inefficacité du produit et même l'exagération des signes cliniques.

11 - Monsieur MUN... âgé de 65 ans qui vient consulter pour une dysphagie totale pour les solides et les liquides sauf en très petite quantité avec douleurs rétro-sternales, régurgitations alimentaires et glaireuses et hoquet, présente une sténose serrée infiltrante et bourgeonnante du 1/3 inférieure de l'oesophage.

La prise de 3 comprimés par jour à partir du 7. 12. 1963 n donnant aucun résultat nous augmentons à 4 comprimés le 9. 12. 1963.

Cette posologie n'apporte pas de meilleur résultat, les comprimés étant eux-mêmes stoppés au niveau du 1/3 inférie de l'oesophage, même s'ils sont absorbés sous forme morcell et entrainant des vomissements violents.

Les comprimés remplacés par 2 suppositoires il n'y eut p d'avantage d'amélioration de l'état du malade.

aux doses habituelles le résultat fut nul n'amenant absolument aucune amélioration.

8 - Monsieur HOE.... âgé de 62 ans. Chez ce malade les troubles ont débuté 1 an auparavant par une douleur thoracique gauche suivant l'ingestion d'une bouchée. 6 mois plus tard s'installait une dysphagie pour les solides avec des picotements rétro-sternaux et quelques éructations, accompagnée d'une anorexie élective pour la viande.

Le traitement fut mis en oeuvre le 16. 12. 1963 toujours à la même dose.

Certes la dysphagie accusée par le malade n'était ni intense, ni permanente mais il n'en est pas moins vrai qu'elle disparait totalement ainsi que ses signes accompagnateurs dès le début du traitement. Ainsi le malade a avalé devant nos yeux de gros morceau de pain de seigle sans présenter la moindre difficulté.

De plus apparition d'un fort appétit le malade doublant les repas hospitaliers de petits repas "personnels".

La tolérance fut parfaite et le traitement fut arrêté le 26. 12. 1963 afin de pratiquer une oesophagectomie. Il s'agissait d'un épithélioma épidermoïde différencié du 1/3 supérieur de l'oesophage.

9 - Monsieur KER... âgé de 58 ans chez qui les différents examens montrent une sténose oesophagienne infiltrante serrée, étendue du 1/3 inférieur de l'oesophage voit apparaitre en octobre I963 une dysphagie pour les solides s'accompagnant de hoquet, de régurgitations et d'un amaigrissement de I8 kilos mais sans symptomatologie douloureuse.

Après un traitement de 8 jours ayant débuté le 7. 12. 1963 la dysphagie disparut pratiquement complètement permettant au malade une alimentation subnormale pendant cette période.

Malheureusement ce malade décèda après la mise en place d'un tube de Mousseau.

10 - Madame LEH... âgé de 63 ans est adressée dans le service le 25. 11. 1963 pour une dysphagie complète pour les solides apparue 2 semaines auparavant.

Cette dysphagie s'accompagne de vomissements immédiats, dès la tentative de déglutition d'une bouchée, et de douleurs de l'hypochondre gauche à type de crampes irradian en 1/2 ceinture vers la pointe de l'omoplate gauche .

Cette malade présente un rétrécissement de l'oesophage a niveau de la limite du 1/3 moyen et du 1/3 inférieur avec dilatation sus-jacente.

Le Ier traitement mis en oeuvre est à base de Largactil e de Dibromuré d'atropine . Ce dernier entrainant une exagér tion des douleurs et des vomissements est arrêté le 2e jour.

C'est alors que nous prescrivons le médicament à la dose d'un comprimé écrasé dans de l'eau matin, midi et soir.

Le 1er jour du traitement, non seulement le médicament n'a aucune action sur les douleurs, ni sur la dysphagie mais provoque un abattement, des étourdissements et des vomissements très importants nous obligeant à diminuer la posologie.

A la dose de 2 comprimés par jour les mêmes troubles apparaissent , aussi arrete-t-on le traitement le 28. 11. 1963 devant l'inefficacité du produit et même l'exagération des signes cliniques.

11 - Monsieur MUN... âgé de 65 ans qui vient consulter pour une dysphagie totale pour les solides et les liquides sauf en très petite quantité avec douleurs rétro-sternales, régurgitations alimentaires et glaireuses et hoquet, présente une sténose serrée infiltrante et bourgeonnante du 1/3 inférieure de l'oesophage.

La prise de 3 comprimés par jour à partir du 7. 12. 1963 ne donnant aucun résultat nous augmentons à 4 comprimés le 9. 12. 1963.

Cette posologie n'apporte pas de meilleur résultat, les comprimés étant eux-mêmes stoppés au niveau du 1/3 inférie de l'oesophage, même s'ils sont absorbés sous forme morcellé et entrainant des vomissements violents.

Les comprimés remplacés par 2 suppositoires il n'y eut pa d'avantage d'amélioration de l'état du malade.

12 - Monsieur RIC... âgé de 57 ans est un malade porteur d'une mitose de l'oesophage cervical.

Le début des troubles remonte à novembre 1963. Il existe principalement une dysphagie intermittente pour tous les aliments avec sensation d'accrochage cervical au passage du bol alimentaire et une hypersialorrhée avec parfois éructation.

Le traitement est entrepris le 7. 12. 1963 à 3 comprimés par jour et immédiatement on note une amélioration considérable des troubles dysphagiques. Le malade ne sent plus la sensation d'accrochage et réclame lui-même son médicament.

Après une semaine de traitement on renonce au traitement chirurgical au profit de la radiothérapie et l'on adresse le malade à l'hôpital Boucicault.

13 - Monsieur RIL... âgé de 60 ans présente depuis octobre 1963 une dysphagie élective pour les solides ne nécessitant qu'une gorgée d'eau pour obtenir le passage du bol alimentaire. Mais c'est une dysphagie continue s'accompagnant d'une impression de gêne non douloureuse au passage du bol, de régurgitation alimentaire et d'hypersialorrhée.

Radiologiquement il existe une image lacunaire du 1/3 moyen de l'oesophage s'étendant sur 2 ou 3 centimètres de hauteur avec dilatation en amont.

Début du traitement aux doses habituelles le 8. 1. 1964 .

Vu le peu d'importance de la dysphagie il est difficile de reconnaitre la part du traitement dans les résultats obtenus. Néanmoins le malade trouve quant à lui une amélioration énorme depuis son entrée dans le service qui correspond d'ailleurs à la mise en route du traitement.

Il mange pratiquement de tout y compris du pain et tolère parfaitement le médicament.

Arrêt du traitement le 15. 1. 1964 afin de pratiquer une résection.

14 - Monsieur RUF... âgé de 53 ans présente un cancer de l'oesophage à la limite du 1/3 inférieur et du 1/3 moyen avec dilatation en amont. Ce malade se plaint d'une dysphagie qui d'intermittente et progressive en juillet I963 est devenue permanente et pratiquement complète s'accompagnant de regurgitations très importantes.

Le traitement mis en oeuvre le 7.12.1963 apporte une très bonne amélioration de la dysphagie permettant au malade de boire et de manger mais en petite quantité car il est très anorexique en particulier vis à vis de la viande.

On pratique une gastrotomie le I8.12.1963.

15 - Monsieur VEN... est âgé de 61 ans lorsqu'il est hospitalisé pour une dysphagie aux solides intermittente avec sensation de blocage rétrosternal, éructations et hoquet.

Radiologiquement il existe une lacune du 1/3 inférieur.

L'oesophagoscopie montre une zone ulcérée à 23 centimètres avec infiltrations hémorragiques de la paroi.

La bronchoscopie met en évidence une muqueuse infiltrée et bourgeonnante.

Dès la prise du médicament le 10.12.1963 le malade ressent une énorme amélioration puisqu'il s'alimente normalement et qu'il ne perçoit plus cette impression de blocage qui se produisait lors de la déglutition.

De plus le médicament a une action bénéfique sur le système nerveux : le malade est particulièrement décontracté et dort bien.

On arrête le traitement le 27.12.1963 un traitement chirurgical étant entrepris.

16 - Monsieur TRO... âgé de 72 ans porteur d'une sténose néoplasique du 1/3 inférieur de l'oesophage avec dilatation en amont présente une dysphagie pour les solides, intermittente, associée à des douleurs rétrosternales à type de brûlures ainsi qu'à des régurgitations alimentaire, à du pyrosis et à une expectoration mousseuse salivaire.

Le traitement débuté le 19.12.1963 à 3 comprimés par jour a donné un excellent résultat. En effet à l'entrée dans

le service le malade commençait "à mourir de faim". Or dès le début du traitement le malade se nourrit, mange de la viande hâchée, chose qui lui était absolument impossible. Un seul obstacle le pain, et cela même dans la suite du traitement.

Par ailleurs disparition de tous les troubles accompagneurs et en particulier des brûlures rétrosternales.

Le traitement est arrêté le 27.12.1963 on met en place un tube de Mousseau.

oOo

Nous avons donc traités 16 malades atteints de cancer de l'oesophage. On remarque la nette majorité du sexe masculin puisqu'il y a I5 hommes pour 1 femme . D'autre part, l'âge des malades se situe dans la 2è moitié de la vie entre 53 et 76 ans.

Ces malades ont été traités pendant une durée moyenne de 8 à I0 jours, à une dose moyenne de 3 comprimés par jour.

Parmi ces 16 malades nous avons obtenus (voir tableau I) :

- 6 excellents résultats, malades chez qui la symptomatologie a totalement disparu.

- 5 bons résultats malades qui ont été remarquablement soulagés mais chez qui l'amélioration n'a pas été complète.

- 1 résultat médiocre (cas n° 3) compte tenu du résultat sur le sommeil.

- 4 résultats nuls, malades qui n'ont eu aucune amélioration.

Il résulte de tout ceci que les résultats sont néanmoins très probants puisque sur I6 malades l'amélioration a été considérable 11 fois, le médicament agissant vraisemblablement sur l'oedème et sur le spasme générateur de douleur et d'aggravation de la dysphagie due à la tumeur, et pratiquement toujours présent. Bien entendu il ne s'agissait pas de traiter le cancer de ces malades mais uniquement de leur apporter un certain confort leur permettant d'attendre dans les meilleures conditions possibles un traitement plus spécifique.

En ce qui concerne les échecs au nombre de 5 sur 16 malades on peut les expliquer de la manière suivante. En effet 2 fois (cas 4 et 7) il s'agissait d'un énorme bloc néoplasique englobant le bas oesophage, le cardia et la grosse tubérosité. Devant ces formes très volumineuses oblitérant pratiquement complètement la lumière de l'oesophage on comprend aisément que la part du spasme soit minime et que le médicament n'agisse pas. Dans les 3 autres cas (cas 3,10 et 11) l'ingestion des comprimés provoquaient eux-mêmes des vomissements et des régurgitations instantanées empêchant leur absorption. Une fois (cas n° 10) les vomissements ont été plus tardifs, mais devant l'ampleur des troubles secondaires le traitement dû être interrompu.

Devant le succès évident de cette nouvelle thérapeutique en ce qui concerne les dysphagies dans les cancers de l'oesophage nous ne saurions trop insister sur la nécessité de porter un diagnostic précis avant de la prescrire, particulièrement lors des dysphagies débutantes ; la suppression des signes cliniques pouvant masquer une lésion maligne et apporter de ce fait un retard dans l'évaluation des lésions et dans la réalisation d'un traitement spécifique .

II - AUTRES AFFECTIONS OESOPHAGIENNES

5 malades présentant des lésions différentes ont été retenus.

1 - Monsieur LAP... âgé de 60 ans porteur d'une sténose oesophagienne à la suite d'une ingestion d'acide sulfurique à l'âge de 2 ans fut gêné pendant toute sa vie pour s'alimenter. Toutefois 30 séances de dilatation à l'âge de I4 ans lui permirent de s'alimenter d'une façon subnormale pendant de nombreuses années.

Mais il y eut une aggravation très sensible des troubles en juillet I962.

Lorsque nous le voyons le 20.12.1963 il présente une dysphagie pour les solides et les aliments pâteux, l'alimentation liquide étant la seule possible.

D'autre part ce malade présente depuis 2 mois des brûlures rétrosternales très importantes accompagnées d'éructations.

Du point de vue radiologique il existe une double sténose: supérieure juxta-aortique et inférieure sus-diaphragmatique avec dilatation entre les 2 .

Moyen ++
Médiocre +
Nul 0

TABLEAU I - PATHOLOGIE OESOPHAGIENNE

Moyenne +
Mauvaise 0

Cas et diagnostic	Sexe	Age	RESULTATS SUR				RESULTATS GLOBAUX					Tolérance
			Dysphagie	douleurs et troubles secondaires	Anxiété	Sommeil	Exc.	Bon	Moyen	Médiocre	Nul	
Cancers de l'oesophage :												
1 - BER... (K 1/3 inférieur)	M	66	+++	+++				1				++
2 - BOU... (K 1/3 moyen)	M	63	++++	++++			1					+++
3 - CHA...(K 1/3 moyen)	M	50	0			++++				1		+
4 - CHAM.. (K du cardia)	M	59	0	0							1	+++
5 - DAC... (K 1/3 inférieur)	M	69	+++	+++		0		1				+++
6 - DEL... (K restant du cardia)	M	76	++++	0		0		1				++
7 - DELA.. (K du cardia)	M	61	0	0							1	+++
8 - HOE... (K du 1/3 inférieur)	M	62	++++	++++			1					+++
9 - KER... (K du 1/3 inférieur)	M	58	+++	+++				1				+++
10 - LEH... (K du 1/3 moyen)	F	63	0	0		++++					1	0
11 - MUN... (K du 1/3 inférieur)	M	65	0	0							1	0
12 - RIC... (K oesophage cervical)	M	57	++++	++++			1					+++
13 - RIL... (K du 1/3 moyen)	M	60	++++	++++			1					+++
14 - RUF . (K du 1/3 moyen)	M	53	+++					1				+++
15 - TRO... (K du 1/3 inférieur)	M	72	++++	++++			1					+++
16 - VEN... (K du 1/3 inférieur)	M	61	++++	++++	++++	++++	1					+++
Autres affections oesophagiennes :												
1 - LAP... (sténose après ingestion de caustique)	M	60	+	++++	++++				1			+++
2 - MON... (dyskinésie)	F	47	0								1	+
3 - MAR... (cardiospasme)	M	66	0								1	+++
4 - DAU... (oesophagite)	M	57	+	++						1		++
5 - BOR...(mégaoesophage idiopathique)	M	30	++							1		+++

On commence donc le traitement le 10.12.1963 à la dose de 3 comprimés par jour.

Dès le début du traitement on ne note qu'une très légère amélioration de la dysphagie et encore variant selon les jours.

Mais par contre l'amélioration est considérable sur les signes accompagnateurs et en particulier il y a une disparition complète des brûlures lors des tentatives d'alimentation ce qui apporte un gros retentissement sur le plan psychique en supprimant l'appréhension que ressentait le malade au moment de manger et surtout de boire.

On arrête le traitement le 24.12.1963 et on pratique une oesophagectomie avec pyloroplastie.

2 - Madame MON... âgée de 47 ans fut opérée le 3.10.1962 d'une sténose du pylore avec vagotomie. A la suite de cette intervention apparition d'une dysphagie à tous les solides n'autorisant qu'une alimentation liquide ou semi-liquide.

La malade subit plusieurs séances de dilatation et prit des antispasmodiques variés sans aucun résultat avant de venir nous consulter.

Du point de vue radiologique il s'agit de spasmes étagés de l'oesophage mais il n'y a aucune sténose organique.

Lorsque nous l'examinons le 16.11.1963, elle présente une dysphagie élective aux solides, permanente,des nausées et des vomissements.

Nous prescrivons le produit à la dose de 3 comprimés par jour.

Malheureusement après 3 semaines de traitement aucune amélioration n'est enregistrée.

3 - Monsieur MAR... âgé de 66 ans présente une dysphagie permanente élective aux liquides, due à un cardiospasme très serré diagnostiqué 7 ans auparavant pour lequel il avait toujours refusé l'intervention.

Nous arrivons à le convaincre de se faire opérer et avant l'intervention nous conseillons la médication nouvelle.

Après 8 jours de traitement la dysphagie était toujours présente sans changement et le malade subit l'opération de Heller qui le guérit.

4 - Monsieur DAV... âgé de 57 ans présente alors qu'il vient consulter le 4.1.1964 une légère dysphagie aux solides, aux épices et au vin accompagnée de brûlures rétrosternales lors des repas depuis 1 an.

Il n'existe aucun signe radiologique , ni radiocinématographique sinon peut être une petite ampoule épiphrénique aussi faisons-nous le diagnostic d'oesophagite.

Le malade subit de nombreux traitements à base de Cortiode , de Néo collargol et d'Atropine sans aucun résultat. Aussi c'est un peu en désespoir de cause de nous mettons en oeuvre le traitement par le DOLIBRAX à la dose de 3 comprimés par jour le 3.1.1964.

Le résultat obtenu fut très minime puisque après 15 jours de traitement il n'existe qu'une très légère amélioration de la dysphagie. Toutefois il est intéressant de noter qu'après l'arrêt du traitement les douleurs qui avaient diminué de moitié sont réapparues aussi intenses qu'avant la prise des comprimés, le malade réclamant volontiers le médicament.

5 - Monsieur BOR... âgé de 30 ans vient nous trouver pour une dysphagie complète pour les solides ; seuls les liquides passent mais très difficilement.

Il s'agit chez ce malade d'un mégaoesophage idiopathique.

Après 10 jours de traitement, on ne remarque aucune amélioration de la dysphagie pour les solides, seuls les liquides passent nettement mieux.

Il s'agit donc d'un succès très relatif.

oOo

5 malades atteints d'affections diverses de l'oesophage ont donc été traités par le produit mais avec un succès on ne peut plus relatif. En effet nous avons obtenu 1 résultat moyen. 2 résultats médiocres et 2 résultats nuls (voir tableau I) et cela s'explique d'ailleurs assez bien.

Nous avons rangé dans le groupe des résultats moyens le cas n° 1 à savoir la sténose oesophagienne à la suite d'ingestion d'acide sulfurique car si le médicament n'eut aucune action sur la dysphagie, l'effet sur les douleurs fut spectaculaire. L'inefficacité du médica-

ment sur la dysphagie est parfaitement compréhensible puisque l'agression eut lieu 58 ans auparavant et il est bien évident qu'il n'y avait plus de spasme mais une cicatrice sur laquelle le spasmolytique ne pouvait pas agir.

En ce qui concerne les résultats médiocres (cas 4 et 5) nous n'attendions de toute façon pas de résultat miracle. En effet, l'un était une oesophagite sans spasme ni lésion radiologique, l'autre était un mégaoesophage idiopathique sans aucune organicité . Il faut néanmoins noter que dans le Ier cas le produit diminua les douleurs de moitié et que dans le 2e cas la dysphagie aux liquides fut légèrement améliorée.

Pour ce qui est des malades 2 et 3 le médicament se révélà particulièrement inefficace. L'un était un cardiospasme évoluant depuis 7 ans et en fait il ne restait plus de spasme mais un anneau scléreux du cardia sur lequel aucune thérapeutique médicale ne pouvait bien entendu agir, le seul traitement valable restant l'intervention chirurgicale ; quant à l'autre il s'agissait d'une dyskinésie oesophagienne par vagotomie trop bien faite chez qui tous les antispasmodiques possibles et imaginables avaient échoué. D'ailleurs la malade déclara être habituée à son état et refusa tout autre essai de traitement.

Il résulte donc de ceci que les mauvais résultats obtenus chez ces malades pourraient être dus à la trop grande ancienneté des lésions. D'ailleurs nous avons trop peu de cas pour nous permettre de conclure d'une façon formelle.

oOo

- PATHOLOGIE GASTRIQUE -

Trois malades seulement ont retenu notre attention. Il s'agit de malades particulièrement rebelles à tous les traitements qui avaient été pratiqués antérieurement et c'est pourquoi nous les trouvons ici, car nous avons volontairement éliminé les ulcères, comme nous l'avons dit plus haut, le LIBRAX s'étant rélévé un excellent médicament dans ces cas là.

I - GASTRITE

Il s'agit d'un malade, Monsieur MOR..., qui est âgé de 59 ans lorsqu'il vient nous consulter le 3.10.1963 pour une gastrite vérifiée par tubage et radios datant de plusieurs années.

Ce malade a subi déjà de très nombreux traitements et depui 2 mois il souffre tous les jours 4 ou 5 heures après les repas malgré le traitement classique en cours.

Nous décidons de lui donner le produit à la dose de 3 comprimés par jour.

Le malade revient à la consultation le 10.10.1963 et se déclare très amélioré. En effet pendant les 8 jours de traitement, bien qu'il est souffert après le petit déjeuner et vers I8 h. , ses douleurs sont beaucoup moins intenses et beaucoup moins durables que précédement. De plus, le malade ne ressent aucune douleur entre le petit déjeuner et le soir alors qu'avant le traitement il souffrait 5 à 6 fois par jour pendant une I/2 heure, voire 1 heure.

D'autre part, ne souffrant plus la nuit son sommeil est plus réparateur.

Nous préconisons la poursuite du traitement pendant encore 8 jours en demandant au malade de supprimer le café.

Le 16.10.1963 les douleurs ont encore un peu diminué mais n'ont pas totalement disparu. C'est pourquoi nous conseillons un traitement d'entretien à base de Librax et de Regacid.

Nous espérons maintenant que ce malade va bien car nous ne l'avons pas revu.

II - HERNIE HIATALE

Il s'agit d'une malade Madame FON... âgée de 75 ans qui présente des douleurs épigastriques en barre après les repas, augmentées en decubitus dorsal et lorsqu'elle se penche en avant.

Radiologiquement il s'agit d'une hernie hiatale avec une légèr oesophagite.

De nombreux traitements n'avaient pas soulagé cette malade y compris la prescription d'un suppositoire de DOLIBRAX associé au ge de Polysilane. C'est pourquoi le 25.XI.1963 on lui demande de prendr 3 comprimés de spasmo-analgésique, 1 suppositoire étant une dose nettement insuffisante.

Dès le lendemain les douleurs sont moins vives et totalement supprimées 3 jours après le début du traitement. D'autre part Madam FON... qui ne pouvait s'endormir sans barbiturique, dort sans le recours d'aucun comprimé hypnotique.

Cette malade étant hospitalisée, nous pensons que le repos à une bonne part dans la suppression de ses douleurs, aussi on arrête le traitement le 2.12.1963 et le lendemain les douleurs en barre réapparaissent.

Nous décidons alors de donner un placébo à la même dose, que nous maintenons pendant une huitaine de jours. Tout au long de cette période les douleurs sont présentes tous les jours, moins intenses qu'avant tout traitement.

Aussi le 12.12.1963 nous donnons à nouveau le produit à la malade et toute symptomatologie disparait le lendemain.

III - ULCUS

Monsieur VAI... est un homme de 31 ans qui fut traité en 1958 pour un ulcus bulbaire pendant 1 an 1/2.

Depuis cette période il souffre de douleurs ulcéreuses typiques par période de 8 jours.

Lorsque nous l'examinons le 28.9.1963 il présente une gastrite, un ulcère de la petite courbure et un ulcus médio-bulbaire. Il est traité depuis 4 mois en permanence par Probanthine puis Prantal 100, Phosphalugel et Laristine et malgré ce traitement suivi à la lettre il souffre continuellement .

Devant cette poussée ulcéreuse particulièrement rebelle au traitement classique, nous n'hésitons pas à mettre en oeuvre une thérapeutique par le médicament à la dose d'un comprimé midi et soir.

Il est particulièrement intéressant de noter que les douleurs ont immédiatement cessé dès la prise du produit et n'ont pas reparu durant les 8 jours où le médicament a été pris.

Deux jours après la cessation du médicament et malgré la reprise du traitement habituel les douleurs ont réapparu mais beaucoup moins intenses, nous incitant tout de même à reprendre le DOLIBRAX pendant une période de 15 jours.

Grâce à ce nouveau produit le résultat fut excellent et la poussée ulcéreuse jugulée.

oOo

Chez ces 3 malades l'action thérapeutique du médicament fut beaucoup plus probante que précédemment (voir tableau II). Mis à part le malade atteint de gastrite chez qui le résultat fut seulement bon, l'amélioration n'ayant été que partielle mais réelle, nous pouvons considérer les 2 autres cas comme excellents puisque nous avons réussi à supprimer totalement les douleurs de ces malades, douleurs résistantes aux traitements antérieurs. En ce qui concerne le malade présentant un double ulcère gastrique et médio-bulbaire rebelle à toute thérapeutique, le résultat fut particulièrement spectaculaire étant donné qu'avec une dose réduite à savoir 2 comprimés par jour, les douleurs ont cessé immédiatement dès la prise du produit et sa poussée ulcéreuse a pu être traitée alors qu'il souffrait de longue date.

Ce produit nous a donc paru être un excellent médicament.

oOo

- PATHOLOGIE BILIAIRE -

Ici, nous trouvons 4 malades : 2 dyskinésies oddiennes et 2 lithiases du cholédoque.

I - DYSKINESIE ODDIENNE

1 - Madame SCH... ancienne cholécystectomisée présente lorsquelle entre dans le service le 29.1.1964 des douleurs hépato choledociennes très intenses.

Il s'agit de douleurs de l'hypochondre droit permanentes depuis I5 jours accompagnées de nausées et de vertiges. Une biligraphie pratiquée à l'entrée montre un chodéloque dilaté sans lithiase visible.

Avant son entrée dans le service des antispasmodiques variés et des choléréti ques avaient quelque peu atténué les douleurs sans les calmer complètement.

On entreprend donc un traitement par le DOLIBRAX à la dose de 3 comprimés par jour le 29.1.1964 et le 1er comprimé calme la douleur en 2 heures. Les 8 jours suivants avec comme seul traitement 3 comprimés par jour de produi la douleur n'a pas reparu.

De plus le sommeil a été pour la 1re fois normal, ce qui n'était pas depuis des mois, vertiges et nausées ont disparu totalement et la malade s'est trouvée beaucoup moins anxieuse.

Outre une légère sécheresse buccale et une tendance à la constipation, le médicament est parfaitement toléré.

2 - Madame VAL... âgé de 67 ans est une malade bien connu du service puisque depuis I948 elle a subi une cholecystotomie pour lithiase vésiculaire puis une cholécystectomie, une cholédocotomie en I955 pour lithiase cholédocienne et une sphinctérotomie en I962 pour douleurs permanentes de l'hypochondre droit avec irradiations dorsales.

Depuis sa dernière intervention, il persiste un fond douloureux de type colique hépatique pouvant durer 2 ou 3 jours.

Lorsqu'elle vient consulter le 17.12.1963 elle présente une crise douloureuse paroxystique de l'hypocondre droit évoluant sur un fond douloureux permanent et durant depuis 10 jours.

Elle réclame à grand cri un traitement, le Buscopan et la Spasmavérine n'ayant eu aucune action.

Nous décidons de faire pratiquer chez cette malade une dérivation de la voie biliaire principale et en attendant nous prescrivons notre produit à 3 comprimés par jour.

Chez cette malade qui souffrait continuellement depuis 10 jours , le 1er comprimé atténue le côté paroxystique de la douleur en 1 heure. Mais la prise du 2e comprimé fait naître des vertiges.

Le 20.12.1963 au bout de 3 jours de traitement il ne persiste plus qu'une sensibilité de l'hypochondre droit mais par contre la malade se sent " anéantie " selon sa propre expression, en proie à des vertiges très importants nous obligeant à réduire la posologie à 2 comprimés.

Le 28.12.1963 le côté paroxystique de la douleur n'a pas reparu mais il persiste un fond douloureux très net. Par contre les vertiges se sont atténués.

Nous arrêtons le traitement et dans la nuit du 30.12.1963 la malade ressent à nouveau une crise paroxystique qui est

calmée au bout d'une heure par un comprimé. Mais la douleur permanente discrète de l'hypochondre droit n'est pas supprimée.

Le 10.1.1964 la malade est opérée afin de dériver son cholédoque. On trouve d'ailleurs à l'intervention 2 calculs dans le moignon du cystique. Actuellement elle ne souffre plus du tout.

II - LITHIASES CHOLEDOCIENNES

1 - Monsieurs B.R... âgé de 73 ans présente une crise de colique hépatique très intense.

Depuis 1950 ce malade fait fréquemment des crises de colique hépatique expliquées par une lithiase vésiculaire plu 3 calculs situés dans la cystique dont un à la jonction du cystique et du choledoque expliquant l'ictère apparu 12 jours auparavant.

Une demi heure après la prise du Ier comprimé il y a une amélioration très nette de la crise qui a totalement disparue à la prise du 2e comprimé 2 heures après.

Le malade prend cependant un 3e comprimé 6 heures après le second.

A l'intervention il existait un empierrement du cholédoque.

2 - Madame KOL... âgé de 66 ans ayant déjà fait plusieurs ictères et plusieurs crises douloureuses du flanc droit avec vomissements et nausées a présenté dans le service 2 crises de cholecystite d'origine calculeuse.

Les crises précédentes avaient été traitées par Atropine ou Buscopan intra-veineux mais sans succès sur les douleurs alors que les vomissements était calmés.

La cholangiographie montre une vésicule exclue et un choledoque petit.

La 1re crise a lieu le 2.2.1964, pour laquelle la malade prend 2 comprimés de produit à 3 heures d'intervalle, la 2e a lieu le 8.2.1964 et la malade prend 4 comprimés dans la journée.

A chaque fois la crise douloureuse et les vomissements ont été complètement calmés 1 heure après la prise du comprimé et ce pour une durée de 6 à 7 heures.

Seul le DOLIBRAX semble donc avoir eu une action complète sur vomissements et douleurs.

L'intervention du 11 février 1964 a montré qu'il s'agissait d'un pyocholécyste calculeux avec empierrement du cholédoque.

oOo

Ces 4 malades mettent en évidence l'action remarquable du spasmo-analgésique sur les syndromes douloureux hépato-biliaires (voir tableau II).

L'effet du produit a été excellent sur le Ier cas de dyskinésie oddienne faisant céder le spasme 2 heures après la prise d'un comprimé et ne lui permettant pas de se reproduire les jours suivants. De plus son action fut non moins excellente en ce qui concerne son effet sur le sommeil , les vertiges et les nausées. Quant à la 2e malade, multiopérée des voies biliaires, l'efficacité du médicament fut beaucoup moins spectaculaire.Il est un fait certain que nous aurions peut être eu un résultat complet supprimant totalement la douleur, s'il nous avait été possible d'augmenter les doses. Mais devant l'importance des vertiges et de l'asthénie provoqués par la médication, nous avons été obligés de réduire la posologie ce qui fait que nous n'avons jamais réussi à supprimer totalement les douleurs de cette malade par le seul DOLIBRAX.

Les deux observations de lithiases cholédociennes sont suffisament éloquentes pour se passer de commentaire. En effet le médicament s'est révélé remarquable par son action spasmolytique et antalgique chez ces 2 malades qui ont été complètement calmés au bout d'1 à 2 heures avec un seul comprimé, les autres ayant été pris par précaution.

Cela semble donc ne faire aucun doute que le produit parait être un médicament très efficace en ce qui concerne les syndromes douloureux des voies biliaires.

oOo

- PATHOLOGIE PANCREATIQUE -

Nous avons tenté de supprimer les douleurs dans 6 cas de pancréatites chroniques.

1 - Monsieur B.E... âgé de 51 ans présente des douleurs de type pancréatique depuis 1956. Il s'agit de douleurs post-prandiales à type de crampes avec ballonnement de siège sous costal gauche.

Présence de calcifications.

Un drainage pancréatique en sandwich avait été pratiqué en janvier 1963.

Lorsque nous voyons ce malade il souffre pratiquement en permanence et seul le Palfium supprime les douleurs.

Le produit apporte au malade une discrète amélioration des douleurs pendant 1 à 2 heures mais il interrompt son traitement et réclame le Palfium.

2 - Monsieur DES... âgé de 58 ans porteur d'une pancréatite chronique a subi une gastro-jejunostomie et une cholecysto-jejunostomie en 1960 par suite d'une sténose du 2e duodénum.

Lorsqu'il entre dans le service le 18.1.1964 il présente un syndrome douloureux épigastrique permanent et paroxystique accompagné de vomissements biliaires avec augmentation de l'amylasémie.

On lui prescrit 1 comprimé par heure pendant 4 heures de spasmo-analgésique.

Au bout de 4 heures la douleur n'est absolument pas calmée ce qui nécessite une infiltration lombaire.

3 - Monsieur J.D.... 35 ans a déjà subi une gastrectomie, une cholécystectomie, une sphinctérotomie et une anastomose hépato-jéjunale en Y lorsqu'il entre dans le service avec une pancréatite chronique extrêmement sévère, inopérable.

Moyen ++
Médiocre +
Nul 0

TABLEAU II

Bonne ++
Moyenne +
Mauvaise 0

Cas et diagnostic	Sexe	Age	RESULTATS SUR			RESULTATS GLOBAUX					Tolérance
			Douleurs	Anxiété	Sommeil	Exc.	Bon	Moyen	Médiocre	Nul	
Pathologie gastrique :											
1 - MOR... (gastrite)	M	59	+++		+++		1				+++
2 - FON... (Hernie hiatale)	F	75	++++		+++	1					+++
3 - VAI.... (ulcus bulbaire et gastrique)	M	31	++++			1					++
Pathologie biliaire :											
1 - SCH... (dyskinésie oddienne)	F	55	++++	+++	++++	1					+
2 - VAL... (dyskinésie Oddienne)	F	67	++		++			1			0
3 - BR... (lithiase cholédocienne)	M	63	++++			1					+++
4 - KOL... (lithiase cholédocienne)	F	66	++++			1					+++
Pathologie pancréatique :											
1 - BE... (pancréatite chronique)	M	51	+						1		+++
2 - DEJ... (pancréatite chronique)	M	58	0							1	+++
3 - JD... (pancréatite chronique)	M	35	++						I		+++
4 - LER... (pancréatite chronique)	M	35	++						1		+++
5 - OSM... (pancréatite chronique)	M	36	0							1	+++
6 - VOG... (pancréatite chronique)	M	32	0							1	+++

Il prend à son entrée 9 comprimés par jour de Palfium qui lui donnent un excellent résultat. Il a d'ailleurs été jusqu'à 20 comprimés par jour.

On essaye tout de même le produit afin de tenter de le désintoxiquer, à la dose de 5 comprimés par jour.

Malgré le résultat très fruste nous sommes tout de même surpris de constater que le produit atténue énormément les douleurs, sans les supprimer, au bout d'I/2 heure et pendant 1 heure, alors que le Palfium ne calme le malade que pour une durée de 3 heures.

De toute façon au bout de 4 jours de traitement le malade désire reprendre son Palfium, seul médicament qui améliore vraiment son état.

4 - Monsieur LER... âgé de 35 ans fut opéré le 3.1.1964 d'une pancréatectomie des 4/5 pour pancréatite chronique.

Le 21.1.1964 il présente des douleurs épigastriques irradiant dans le dos, moins intenses toutefois que celles d'avant l'intervention. Ces douleurs sont parfois calmées par une piqûre sous-cutanée d'Atropine ou de Buscopan.

On lui prescrit un comprimé toutes les 2 heures en cas de douleur, et le malade constate que ses douleurs sont calmées au bout I/2 heure à condition de prendre le médicament dès le tout début.

5 - Monsieur OSM... âgé de 36 ans présente une pancréatite devenue chronique ayant fait une pancréatite aiguë traitée par splanchnectomie et pancréatectomie subtotale.

Le 1.12.1963 le malade ressent des douleurs intenses du côté droit évoluant depuis plusieurs jours.

Tous les analgésiques sont essayés. Seul le Palfium à une dose modérée (1 comprimé par 24 h.) calme la douleur.

Le produit ayant été prescrit à la dose de 3 comprimés par jour, après 3 jours de traitement le malade souffre toujours beaucoup et réclame le Palfium.

6 - Monsieur VOG... âgé de 32 ans chez qui il existe des calcifications de la tête du pancréas présente des crises dou-

loureuses épigastriques subintrantes avec accès paroxystiques et irradiations postérieures.

En 1962 le Priamide calmait bien ses douleurs.

En mars 1963, le Zymofren donne peu d'amélioration clinique.

En octobre 1963 le Zymofren et le Priamide améliore le malade mais il persiste des douleurs. On met alors en oeuvre le 2.11.1963 un traitement par notre spasmo-analgésique à la dose de 3 comprimés par jour.

Au bout de 10 jours de traitement nous n'avons obtenu aucune amélioration clinique , le fond douloureux persistant.

Par la suite le malade est opéré et on pratique chez lui une pancréatectomie partielle.

oOo

Il est bien évident que nous pouvons considérer ces 6 cas comme 6 échecs même si chez certains malades nous avons obtenu une amélioration légère (voir tableau II) .

En effet, chez 3 malades le résultat fut médiocre, les douleurs n'étant que faiblement atténuées. Il est toutefois curieux de constater que ces malades qui n'ont été que très partiellement soulagés, prenaient tous du Palfium de manière habituelle. Bien sûr nous n'espérions pas entrer en compétition avec notre produit. Bien entendu ces malades habitués au Palfium ont accepté de prendre le Ro 4-6161 que pendant 3 ou 4 jours et n'ont pas voulu le continuer, car très incomplètement soulagés comparativement à leur thérapeutique antérieur.

Quant aux autres malades aucune amélioration clinique n'a été enregistrée.

Enfin il faut également souligner que ces malades qui n'ont absolument pas réagi au traitement n'ont jamais présenté d'effets secondaires.

oOo

- PATHOLOGIE COLIQUE -

Sept malades ont fait l'objet de notre expérimentation. Nous trouvons 2 rétrécissements coliques, survenus après une colectomie pour cancer, et 5 colites particulièrement rebelles. Ici nous nous attendions à obtenir de bons résultats étant donné l'excellente efficacité du LIBRAX dans ces cas là (3, 8, 21, 27).

I - RETRECISSEMENTS COLIQUES

1 - Madame GUE... âgée de 54 ans fut opérée le 6.9.1961 d'une virole sigmoïdienne. Depuis l'intervention la malade se plaint de douleurs permanentes de la fosse iliaque gauche, douleurs qui sont en rapport avec une sténose cicatricielle du sigmoïde.

Avant de prendre du DOLIBRAX cette malade avait reçu de très nombreux antispasmodiques à savoir :

- Palerol
- Buscopan
- Cantil
- Spasmavérine
- Viscéralgine

et aucun n'avait réussi à supprimer totalement les douleurs, le Palérol et le Buscopan ne les atténuant que partiellement.

Le 12.12.1963 la malade reçoit le Ro-4-6161 à la dose de 3 comprimés par jour.

La malade est calmée complètement au bout de 2 jours et ne ressent plus aucune douleur pendant les 8 jours de traitement . De plus le sommeil de la malade est très amélioré.

Les 8 jours suivants nous diminuons la dose à 2 comprimés et la malade ne se plaint plus d'aucune gène.

C'est donc au bout de 15 jours que nous arrêtons le traitement et 24 heures après la cessation du médicament les douleurs reprennent nous obligeant à prolonger la thérapeutique.

La médication est bien supportée hormis une légère sécheresse buccale et quelques vertiges.

2 - Madame ROD... âgé de 63 ans présente elle aussi des douleurs de la fosse iliaque gauche, qui sont permanentes depuis 1 mois 1/2 et en rapport avec une sténose du colon gauche à la suite d'une colectomie gauche pour tumeur villeuse du rectum.

Chez elle le Cantil et le Buscopan atténuaient la douleur sans la faire disparaitre.

Le 9.1.1964 nous donnons le spasmo-analgésique à la dose courante.

Dès les premiers comprimés les douleurs permanentes et même la sensibilité abdominale ont pratiquement disparues. Seule persiste une douleur sporadique durant 1 à 2 minutes 1 à 2 fois par jour.

D'autre part le contrôle radiologique fait après 15 jours de traitement montre une sténose beaucoup moins serrée, un passage de la baryte plus facile et une souplesse de la muqueuse plus grande.

Cette malade nota quelques troubles depuis la prise du médicament : une sècheresse de la bouche, une tendance à la constipation et des brûlures épigastriques 2 heures après les repas sauf si les comprimés étaient absorbés au cours du déjeuner et du diner.

II - COLITES REBELLES

1 - Madame GAB... présente une colite à staphylocoque pathogène traitée mais depuis 3 semaines se plaint de douleurs abdominales continuelles.

Le 28.12.1963 nous prescrivons donc le produit et les douleurs sont calmées complètement en 8 jours.

Les 8 jours suivants le traitement étant suspendu, la malade n'a pas resouffert.

2 - Madame GUT... âgée de 59 ans souffre de l'hypocondre droit et de la fosse iliaque droite en permanence depuis 2 ou 3 ans et sporadiquement depuis 15 ans. Ces douleurs sont en rapport avec une cholécystite lithiasique et une colite spasmodique à staphylocoque pathogène.

Parmi les nombreux traitements qu'elle a déjà reçu , le dernier en date (Pénétracyne, Diskinébyl, Intestopan) n'a eu aucun effet.

C'est pourquoi le 28.9.1963 nous décidons le Ro 4-6161 à la dose de 2 comprimés par jour.

Dès le lendemain disparition complète des douleurs et des nausées. La malade est moins anxieuse, il n'y a plus de diarrhée, ni de migraines, le sommeil est régulier.

Quatre jours après l'arrêt du traitement les douleurs reprennent mais bien moins intenses. Aussi là encore, nous prolongeons quelques temps la prise du produit.

3 - Monsieur LUS... âgé de 35 ans qui présente une colite spasmodique rebelle se plaint de douleurs abdominales depuis plusieurs mois surtout marquée au niveau de la fosse iliaque droite avec diarrhée fréquente , nausées, céphalées et un nervosisme très important.

Ce malade aussi avait reçu de très nombreux traitements sans succès.

Au bout de 4 jours de traitement par le produit il n'y a plus aucune douleur, les selles sont redevenues régulières sans diarrhée.

A partir du 4e jour, nous prenons le relais par le LIBRAX à la dose de 4 comprimés par jour pour une durée de 20 jours. Pendant toute cette période le malade n'a ressenti aucune douleur.

Nous avons revu ce malade 2 mois après l'arrêt du LIBRAX. Il se portait très bien malgré une légère reprise des douleurs abdominales depuis 3 semaines. Mais il ne présentait plus de diarrhée, plus de céphalées, ni de nausées et plus d'insomnie.

4 - Madame PLU... âgée de 45 ans présente lorsqu'elle entre dans le service un syndrome douloureux de l'hypocondre gauche. Depuis 2 mois elle se plaint de douleurs de l'hypochondre gauche, permanentes avec paroxysmes, non calmées par l'alimentation s'accompagnant de vomissements alimentaires et aqueux , d'insomnie et de céphalée. De plus il existait un petit point de Mallet-Guy.

En attendant une exploration complète nous lui prescrivo un traitement à base de : Phosphalugel, de Dibromuré d'atro pine et d'Oxyferriscorbone, traitement qui n'a d'ailleurs don né aucun résultat.

Nous avons recherché une pancréatite chronique sans succès. Il s'agissait d'une colite spasmodique microbienne.

Les 2 premiers jours de traitement, par le Ro-4-6161 la malade fut calmée en 10 minutes après la prise d'un comp mé mais pour une durée relativement courte (1 à 2 heures). A bout de 4 jours toute la symptomatologie douloureuse a dispa ru.

Là encore nous avons conseillé le Librax comme traitement d'entretien, médicament que la malade préférait car do nant moins d'effet secondaire, pendant une quinzaine de jours et la malade n'a pas resouffert.

5 - Monsieur VAS... âgé de 65 ans fut opéré le 9 mai 1963 d'un cancer du rectum. Depuis cette date il se plaint de douleurs de la fosse iliaque droite et d'épreintes en rapport avec un aspect inflammatoire du colon gauche.

Le Palerol prescrit avant le DOLIBRAX atténuait les douleurs mais sans les faire disparaitre.

Nous débutons le traitement par le spasmo-analgésique le 5.12.1963. Le malade prend 3 comprimés par jour pendant 8 jours.

Dès le début du traitement les douleurs cessent totalement mais les épreintes persistent. De plus il apparait une constipation contemporaine de la prise du produit.

Nous revoyons le malade 3 mois plus tard, il ne souffre plus du tout malgré l'absence de traitement.

oOo

Il n'y a pas de doute que dans les cas de pathologie colique le produit a été particulièrement efficace se montrant très supérieur aux autres spasmolytiques couramment employés. En effet tous ces malades avaient déjà reçu de nombreux traitements, certains même depuis plusieurs mois, avec un résultat très partiel.

Sur 7 malades nous avons obtenu 6 résultats que nous qualifions d'excellents et un (colite n° 4) que nous avons classé dans le groupe des résultats seulement bons, la disparition complète des

Moyen ++
Médiocre +
Nul 0

TABLEAU III

Moyenne +
Mauvaise 0

Cas et diagnostic	Sexe	Age	RESULTATS SUR			RESULTATS GLOBAUX					Tolérance
			Douleurs	Anxiété	Sommeil	Exc.	Bon	Moyen	Médiocre	Nul	
Pathologie colique :											
A - Rétrécissement colique =											
1 - GUE... (sténose post-colectomie pour cancer)	F	54	++++	+++	+++	1					+
2 - ROD... (sténose post-colectomie pour cancer)	F	63	++++			1					+
B- colite rebelle :											
1 - GAB... (colite à staphylo.)	F	45	++++			1					+++
2 - GUT... (colite spasmodique)	F	59	++++	+++	++++	1					+++
3 - LUS... (colite spasmodique)	M	35	++++		++++	1					+++
4 - PLU... (colite spasmodique microbienne)	F	45	++++	0	0		1				++
5 - VAS... (colite gauche)	M	65				1					++
Affections diverses :											
1 - VAN... (poussées subocclusives sur bride).	F	68	++					1			+++
2 - CHA... (périaortite anévrysmale)	M	78	++++	++++		1					++
3 - SER... (hoquet et vomissement post-opératoire)	M	64	++++			1					+++

douleurs n'ayant apparu qu'au bout de 4 jours (voir tableau III).

Les deux sténoses cicatricielles post-colectomies ont merveilleusement réagi au traitement alors que ces malades étaient sous antispasmodique depuis plusieurs mois sans succès et commençaient à désespérer.

Quant aux 5 cas de colites, il s'agissait chez tous les malades de colites particulièrement rebelles. Il est remarquable de constater que dans 4 cas toute symptomatologie douloureuse disparut dès le Ier jour de traitement, le Ro-4-6161! dans ces cas là étant très supérieur aux autres thérapeutiques. Spécialement en ce qui concerne le malade n° 3 , il s'est montré beaucoup plus efficace que le Buscopan où le Palérol agissant non seulement sur l'élément douloureux mais également sur l'élément diarrhéique, ce qui est normal puisque le Clidinium ralentit le péristaltisme, les nausées, le sommeil et les céphalées.

La triple association (analgésique, spasmolytique et anxiolytique) réalisée dans le DOLIBRAX nous parait donc particulièrement indiquée dans les cas de colites rebelles qui surviennent très souvent chez des malades anxieux.

oOo

- PATHOLOGIE ANO-RECTALE -

Ici de nombreux malades ont fait l'objet de notre expérimentation. Les premiers résultats nous ayant donné entière satisfaction il nous parut intéressant de poursuivre notre étude. C'est pourquoi nous trouvons 40 malades répartis en différents groupes suivant leur affection. Ainsi, il y a 6 cas d'ano-rectites, 7 cas de cocygodynies, I7 cas de douleurs post-opératoires, 7 cas de fissures anales, 2 cas de prolapsus hémorroïdaires et 1 cas de microthrombose .

I - ANO-RECTITE

1 - Monsieur AMA... âgé de 31 ans est très gêné lorsqu'il vient nous consulter le 20.12.1963 car il souffre de douleurs anales après les selles voire lors des selles depuis 2 ans environ 1 jour sur 3.

A l'examen il existe une dermite péri-anale, pour laquelle nous prescrivons du Cristal violet et du savon Dermacide, et une anite congestive avec spasme anal secondaire.

Nous prescrivons le produit à la dose de 3 comprimés par jour pendant 8 jours.

Les douleurs cessent totalement dès la prise des premier comprimés le prurit persistant de temps à autre.

8 jours après,l'examen nous montre que le spasme anal est moins marqué.

Le malade est revu 15 jours après ; il ne souffre plus; il n'a plus de prurit et il persiste un très léger spasme à l'examen, alors qu'il ne prend plus aucun médicament depuis 8 jours.

2 - Monsieur COU... âgé de 61 ans souffre de douleurs anales permanentes depuis I5 jours.

L'examen met en évidence un bourrelet hémorroïdaire très congestif avec ano-rectite et une très petite fissure à I2 heures.

Le 23.11.1963 nous conseillons le produit et le malade est calmé 1/2 après le 1er comprimé mais continue à souffrir pendant environ I/2 heure après la selle.

Au bout de 2 jours de traitement nous sommes obligés de diminuer la posologie à 2 comprimés , le malade présentant des vertiges et une sècheresse buccale importante.

A partir de ce moment le malade ne souffre plus du tout mais les troubles secondaires étant encore important nous recommandons au malade de ne prendre qu'un comprimé le matin 1 heure avant de se présenter à la selle, pendant encore une période de 8 jours.

A cette dose les troubles secondaires ont complètement disparu mais il persiste tout de même une sensibilité anale après la selle durant une vingtaine de minutes.

Néanmoins nous pouvons considérer ce résultat comme bon.

3 - Madame JUD... âgée de 53 ans présente une pesanteur douloureuse de l'anus permanente augmentée par les selles et accompagnée d'épreintes depuis I5 jours mais survenant fréquemment depuis plusieurs mois.

Ces douleurs anales sont en rapport avec une ano-rectite congestive avec spasme anal.

Le Bismuquinol et le Proctanal s'étant révélés inefficaces nous lui donnons 2 comprimés par jour de Spasmo-analgésique pendant 8 jours.

Au bout de 8 jours la malade est complètement guérie, la douleur ayant cédé I/2 heure après le Ier comprimé.

4 - Monsieur MEN... âgé de 44 ans souffre de brûlures anales permanentes dues à une ano-rectite avec spasme anal.

Le traitement est entrepris le 27.11.1963 par 1 comprimé à prendre le matin 1 à 2 heures avant la selle. Il résulte de ce traitement que la selle provoque une légère sensibilité très atténuée et très diminuée dans le temps alors que la douleur antérieure était permanente et très marquée.

Nous prolongeons le traitement de 8 jours en augmentant la dose d'un comprimé ; apparition à ce moment là de douleurs abdominales inexpliquées, calmées par le Buscopan alors que les douleurs anales ont complètement disparues.

5 - Madame PASC... âgée de 24 ans se plaint depuis son accouchement en mars I963 de douleurs de type fissuraire survenant lors de la défécation et persistant toute la journée.

A l'examen il existe une anite avec cryptite et là encore spasme du sphincter.

A bout de 8 jours de traitement à la dose de 3 comprimés par jour, les douleurs en dehors des selles ont complètement disparues mais persistent encore lors de la défécation . Nous poursuivons le traitement pendant encore 1 semaine sans obtenir de meilleur résultat. Aussi nous prescrivons I2 séances de haute fréquence.

Il faut noter que cette malade ressentit une asthénie et une somnolence importante pendant les 2 premiers jours de traitement puis tout rentra dans l'ordre.

6 - Madame AUB... âgée de 68 ans qui fut opérée en 1953 d'un prolapsus hémorroïdaire , présente une anite congestive et un rétrécissement cicatriciel de l'anus qui lui occasionne des douleurs anales permanentes exagérées au moment des selles.

La haute fréquence, le Proctanal et la Calmalone n'ont que légèrement calmé les douleurs.

Le traitement est mis en route le 18.11.1964 à la dose de 2 comprimés par jour pour une durée de 8 jours.

A la fin du traitement, il n'y a plus aucune douleur dans la journée, les selles ne sont plus douloureuses, il persiste simplement une très légère sensation de brûlure après la selle durant une dizaine de minutes.

Il faut noter d'autre part que le médicament provoqua quelques brûlures gastriques après les repas.

oOo

En résumé, il faut souligner l'action bénéfique du médicament sur ces cas d'ano-rectite puisque nous avons obtenu 2 excellents résultats et 6 bons résultats. Il est d'ailleurs logique que ce médicament ait réussi puisque tous les malades présentaient un spasme du sphincter, spasme vraisemblablement générateur de la douleur. Or l'action spasmolytique du Clidinium, l'effet décontracturant du Librium et le pouvoir analgésique de l'Isopropylantipyrine, ne pouvaient que réussir (voir tableau IV).

II - COCCYGODYNIE

Ce syndrome très douloureux, survenant après des traumatismes sacro -coccygiens ou des interventions sur le petit bassin, est relativement fréquent dans les consultations de proctologie. Or comme il n'existe pratiquement qu'un seul traitement efficace, mais long et douloureux, à savoir le massage des muscles ischio-coccygiens, nous avons tenté d'essayer ce nouveau traitement chez 7 malades.

1 - Madame DAR... âgée de 49 ans qui fut opérée en juillet 1963 d'un cystocèle nous est adressée par l'urologue le 27.12.1963 pour des douleurs rectales permanentes depuis 2 mois exagérées par la position assise ou couchée et accompagnées de sensation de faux besoins.

Il a suffi de 2 jours de traitement pour supprimer toute douleur. Les six jours suivants la malade a pris 1 comprimé

jour par précaution mais sans aucune nécessité.

Lorsque nous la revoyons le 2.1.1964 il n'existe plus de coccygodynie. En effet; à l'examen les muscles isdiio-coccygiens qui étaient très tendus lors de la visite précédente sont souples et plus du tout douloureux ; la douleur de l'interligne sacro-coccygien n'est pratiquement plus sensible.

2 - Madame DEN... âgée de 72 ans présente une coccygodynie survenue à la suite de 3 interventions pour affection ano-rectales en 3 mois.

Depuis la dernière, en septembre 1963, elle souffre en permanence de la région ano- rectale avec irradiations coccygiennes et ses douleurs sont aggravées , voire déclenchées, par la position assise.

Souffrant nuit et jour cette malade ne peut dormir.

A l'examen le 11.1.1964 il existe une douleur au niveau de l' interligne sacro-coccygien ; les muscles ischio-coccygien sont tendus et douloureux.

Après 10 jours de traitement avec 3 comprimés par jour la malade est très améliorée ne souffrant plus que légèrement et pouvant dormir toute la nuit normalement.

L'examen le 10.1.1964 est identique au précédent aussi nous continuons le traitement mais à 2 comprimés par jour seulement car la dose supérieure entraine une somnolence importante.

Au bout des 15 derniers jours de traitement la malade est pratiquement guérie bien qu'il persiste une sensibilité coccygienne très minime. Mais la malade peut rester assise, dort normalement et n'a plus aucune douleur au moment des selles.

De plus à l'examen il n'y a plus de douleur au niveau de l'interligne sacro-coccygien; les muscles ischio-coccygiens gauches restent très légèrement sensibles , les muscles droits sont absolument indolores. On arrête le traitement le 25.1.1964.

3 - Madame PON... âgée de 43 ans présente une coccygodynie à la suite d'un traumatisme du bassin le 1.1.1964. Elle a été améliorée par le Transcopal et des infiltrations de Novocaîne Toutefois lorsqu'elle vient à la consultation le 6.2.1964 elle souffre encore aux changements de position.

L'examen montre une douleur de l'interligne sacro-coccygien et un spasme des muscles ischio-coccygiens gauches.

En prenant 3 comprimés par jour de produit pendant 8 jours la malade ne souffre plus dans la journée, ni en position assise. Seuls les changements de positions sont encore un peu sensibles.

L'examen au bout de 8 jours est pratiquement négatif puisqu'il n'y a plus de douleur de l'interligne sacro-coccygien et que les muscles ischio-coccygiens bien qu'un peu spasmés ne sont plus douloureux.

Il faut noter chez cette malade quelques vertiges et une légère sécheresse buccale.

4 - Monsieur QUI... âgé de 53 ans a été opéré à 3 reprises différentes de fistules anales en 1945-46. Depuis il se plaint de douleurs sacro-coccygiennes en position assise prolongée et en position couchée.

L'examen du 15.2.1964. montre une cicatrice d'intervention très douloureuse de même que l'interligne sacro-coccygien et que les muscles ischio-coccygiens droits et gauches.

Il est très remarquable de constater que ce malade qui souffrait depuis plus de 15 ans fut complètement calmé en 24 heures , la position assise et la position allongée n'étant plus du tout douloureuse.

Le traitement fut tout de même poursuivi 8 jours.

A noter chez ce malade une sècheresse buccale et une tendance à la constipation.

5 - Madame REY... âgée de 63 ans avait déjà été traitée en 1958 pour coccygodynie par des massages des muscles ischio-coccygiens.

Le 12.11.1963, à la suite d'une chute sur le coccyx, la malade présente une douleur aiguë permanente au niveau de la région coccygienne avec spasmes des muscles ischio-coccygiens.

Nous la traitons en lui donnant tous les jours 1 suppositoire de Ro 4-6161.

Au bout de 8 jours la malade n'a pratiquement plus souffert tout au moins de façon notable.

Revue le 6.2.1964 elle ne souffre plus et il n'existe plus chez elle de signes cliniques de coccygodynie.

6 - Madame SAZ... âgée de 51 ans fut traitée par des massages des muscles ischio-coccygiens en 1956 pour une poussée de coccygodynie.

Le 9.11.1963 la malade fait une nouvelle poussée de coccygodynie.

Lorsque nous la voyons le 25.11.1963 les massages, la Calmalone et la Vitamine B_1 n'ont pas apporté de guérison. En effet cette malade présente des douleurs permanentes avec impossibilité de s'asseoir.

Au bout de 8 jours de traitement par le produit la malade n'a pratiquement plus de douleurs excepté lorsqu'elle reste assise trop longtemps.

Nous arrêtons le traitement mais les douleurs reprennent quoique moins violentes.

Malgré les brûlures épigastriques et la sècheresse buccale provoquées par la médication nous conseillons à la malade de continuer le traitement à la dose de 2 comprimés par jour afin de la guérir.

7 - Madame SEM... âgée de 59 ans fit une chute sur le coccyx le 19.12.1962. A la suite de cette chute elle présenta une coccygodynie traitée par radiothérapie mais sans aucun résultat.

Elle fut améliorée en mai 1963 par 12 massages des muscles ischio-coccygiens, la position assise restant encore douloureuse de temps à autre.

Les douleurs reprennent en novembre 1963 à la suite d'un repos au lit de 6 semaines pour sciatique.

Le 24.1.1964 nous proposons à la malade des suppositoires de DOLIBRAX. Ces suppositoires la calme au bout de 3/4 d'heure mais sont mal supportés entrainant frissons, nausées, vertiges, sècheresse buccale. Aussi nous préfèrons lui donner des comprimés.

Au bout de 8 jours de traitement par 3 comprimés de produit la malade ne souffre plus du tout excepté lors d'une position assise prolongée où les douleurs ont tendance à se manifester mais de manière beaucoup moins intense.

Le traitement est continué encore 8 jours et au bout de ce laps de temps il persiste tout de même à l'examen un léger spasme des muscles ischio-coccygiens bien que la malade ne souffre pratiquement plus.

Nous constatons tout de même que même avec 2 comprimés par jour le médicament a provoqué chez cette malade une sècheresse buccale et une certaine somnolence.

oOo

Nous avons été très agréablement surpris de l'effet de ce nouveau médicament dans les coccygodynies. En effet sur 7 malades, 4 ont été soulagés et l'on peut même dire guéris complètement de leur affection puisque à la fin du traitement il ne persistait plus aucun signe de coccygodynie. Les 3 autres malades ont également obtenus de très bons résultats puisque pratiquement complètement débarrassés de leurs douleurs. Toutefois il persistait encore à la fin du traitement un léger spasme de leurs muscles (voir tableau IV).

Dans le traitement de cette affection l'antispasmodique est sûrement très efficace mais l'effet musculo-relaxant du Librium est sans aucun doute certain.

III - DOULEURS APRES INTERVENTION PROCTOLOGIQUE

Les interventions proctologiques ayant des lendemains très douloureux nécessitant souvent des injections de Dolosal, nous étions curieux de soumettre ces patients opérés au DOLIBRAX espérant leur supprimer douleurs et piqûres.

Ici nous avons utilisé 2 méthodes : soit que nous attendions la douleur avant de donner un comprimé et que nous constations si elle était calmée ou non ; soit que nous prescrivions le médicament systématiquement chez tout opéré et que nous constations l'apparition de la douleur ou non.

Nul O

Mauvaise 0

TABLEAU IV - AFFECTIONS PROCTOLOGIQUES

Cas et diagnostic	Sexe	Age	RESULTATS SUR			RESULTATS GLOBAUX					Tolérance
			Douleurs	Anxiété	Sommeil	Exc.	Bon	moyen	Médiocre	Nul	
Ano-rectite :											
1 - AMA...	M	31	++++			1					++
2 - COU...	M	61	++++				1				+
3 - JUD...	F	53	++++			1					+++
4 - MEN...	M	44	+++				1				++
5 - PAS...	F	24	+++				1				++
6 - AUB...	F	68 1/2	+++				1				++
Coccygodynie :											
1 - DAR...	F	49	++++			1					+++
2 - DEN...	F	72	+++		++++		1				++
3 - PON...	F	43	+++				1				++
4 - QUI...	M	53	++++		++++	1					++
5 - REY...	F	63	++++			1					+++
6 - SAZ ...	F	51	++++			1					+
7 - SEM...	F	59	+++				1				++

La 2e méthode s'est révélée être pour le malade de loin la meilleure et I7 malades ont été traités soit par une méthode, soit par l'autre.

1 - Monsieur BEV... âgé de 28 ans subit une excision de fistule anale le 9.2.1864.

Nous lui donnons 2 comprimés par jour de produit à prendre en cas de douleurs.

Durant les 6 premiers jours le malade est réveillé tous les matins vers 6 heures par des douleurs à l' anus Ces douleurs sont calmées par le spasmo-analgésique au bout d'une 1/2 heure et ne réapparaissent pas de la journée.

2 - Monsieur CAF... âgé de 39 ans opéré lui-aussi d'une fistule anale prend systématiquement le médicament dès le soir suivant l'intervention à la dose de 2 comprimés par jour.

Au cours des 10 jours suivant l'intervention le malade n'ä absolument pas souffert et les selles n'ont jamais été douloureuses.

De plus ce malade qui était insomnique dort parfaitement bien.

3 - Monsieur CAR... âgé de 44 ans opéré d'hémorroïdectomie n'a ressenti aucune douleur pendant les 8 jours qui ont suivi l'intervention.

Dès l'opération ce malade a pris systématiquement 1 comprimé de produit.

Il a une selle quotidienne normale après le 3e jour, absolument indolore. Seule subsiste après la selle une légère sensation de brûlure durant environ 1/2 heure.

4 - Monsieur CAT... âgé de 48 ans présente des douleurs anorectales quasi permanentes débutant 1/2 heures après les selles, depuis 8 jours date de l'hémorroïdectomie. Ces douleurs entrainent de l'insomnie et aggravent l'état dépressif du malade.

Le Néalgyl et le Salgydal se révèlant sans effet on prescrit le DOLIBRAX. (3 comprimés).

Les douleurs sont alors totalement supprimées, le malade dort bien et est moins déprimé.

5 - Monsieur DAB...âgé de 49 ans chez qui on pratique une hémorroïdectomie est mis au traitement systématiquement dès l'intervention.

Les 8 jours suivants l'intervention : aucune douleur, les selles sont quotidiennes et rigoureusement indolores.

6 - Madame FLE... âgé de 55 ans ayant subi une hémorroïdectomie n'a jamais pu être calmée par le médicament.

En effet cette malade a présenté après les selles des douleurs irrégulières mais durant 1 h 1/2 à 2 heures pendant 15 à 20 jours malgré 3 comprimés par jour de spasmo-analgésique.

7 - Monsieur GAU... âgé de 46 ans n'a pas été mis au traitement systématique après une intervention pour fissure anale.

Il reçut 2 comprimés pendant 3 jours et 1 comprimé par jour pendant I0 jours.

Les 3 premiers jours le malade ne ressentit qu'une légère brûlure, mais les 3 jours suivants date des premières selles après l'intervention, des douleurs survinrent 4 ou 5 heures après la selle durant environ 2 heures,les selles étant totalement indolores.

8 - Monsieur JAC... âgé de 47 ans, lui non plus n'a pas eu le traitement systématique, les douleurs après l'hémorroïdectomie surviennent très atténuées et sont définitivement calmées en une I/2 heure.

Si les douleurs reviennent lors des selles dans la journée, elles sont également calmées en une I/2 heure.

9 - Madame KON... présente des douleurs anales après les selles persistant toute la journée depuis une hémorroïdectomie.

La prise de 3 comprimés par jour de DOLIBRAX lui vaut d'être très soulagée puisque chaque comprimé la calme en 10 minutes pour une durée de 4 à 5 heures.

10 - Monsieur LAB... âgé de 38 ans présente des douleurs anales à la suite d'une excision de fissure.

Le 2è jour des douleurs nous conseillons au malade de prendre 1 comprimé une 1/2 heure ou 1 heure avant les selles.

Dès ce moment là,la selle n'est plus douloureuse il n' existe simplement qu'une sensation de pesanteur après la selle pendant 2 ou 3 heures.

11 - Monsieur LEP... a subi une mise à plat de fistule anale et souffre d'une manière très intense pendant 1 heure 1/2 après la selle.

On lui recommande de prendre un comprimé le matin au réveil 1 heure avant la selle. La douleur ne dure plus alors qu'un I/4 d'heure et est très atténuée.

A partir du 8e jour les selles sont indolores.

12 - Monsieur MAT... âgé de 66 ans opéré d'hémorroïdes présente des douleurs extrêmement violentes lors des selles et des pansements.

On débute le traitement par 1 comprimé. Le malade commence à être calmé au bout de 5 minutes et totalement au bout de 10 minutes mais seulement pour une durée de 3 heures.

On lui donne alors 3 comprimés par jour de DOLIBRAX et il ne souffre pratiquement plus.

On note chez lui l'apparition d'une sècheresse buccale relativement importante.

13 - Monsieur MON... âgé de 25 ans est opéré d'une fissure anale et mis systématiquement au DOLIBRAX sans attendre l'apparition des douleurs.

Pendant les 10 jours qui suivent l'intervention, les selles sont normales, absolument indolores et le malade ne souffre pas du tout de la journée.

De plus le malade dort très bien, mais se plaint d'avoir la bouche sèche, une certaine tendance à la constipation et d'être très asthénique.

14 - Monsieur MOU... 38 ans hémorroïdectomisé a souffert le 1er jour après l'intervention 2 heures après les selles mais de façon très supportable, le comprimé ayant été pris 1 heure avant.

Les jours suivants les douleurs après la défécation ont été calmées au bout de 10 minutes. Parfois il a persisté une douleur sourde pendant 1 heure.

Au bout de 8 jours les douleurs ont complètement disparu.

15 - Monsieur RAM... âgé de 42 ans est opéré d'hémorroïdes et d'une fissure anale et est mis au Ro-4- 6161 d'une manière systématique.

Les selles n'ont absolument pas été douloureuses excepté les 3 et 4è jours, le malade étant très constipé quelques douleurs sont apparues mais n'ont duré que 2 ou 3 minutes.

16 - Monsieur SCW... âgé de 38 ans a lui aussi pris le médicament d'une manière systématique à la suite d'une fistulèctomie.

1 comprimé par jour pris 1 heure avant la selle a suffi à empêcher le malade de souffrir pendant les 8 jours suivant l'intervention.

En effet les selles quotidiennes n'ont jamais été douloureuses.

17 - Madame YVO... âgée de 31 ans présente des douleurs anales après l'excision d'une fissure fistulée au bistouri électrique.

On lui donne 1 comprimé de produit a prendre 1 heure avant la selle.

Les douleurs sont calmées en une I/2 heure le Ier jour puis en 10 minutes les 4 jours suivants pour disparaitre totalement au bout de 8 jours.

oOo

Mis à part un échec de la thérapeutique dans ces syndromes douloureux suivant en général les interventions proctologiques, les résultats furent très bons. Sur 17 malades il existe 8 excellents résultats et 8 bons résultats et vraiment nous n'en espérions pas tant (voir tableau V).

Bon +++
Moyen ++
Médiocre +
Nul 0

Tolérance : Excellente +++
Bonne ++
Moyenne +
Mauvaise 0

TABLEAU V - AFFECTIONS PROCTOLOGIQUES

Cas et diagnostic	Sexe	Age	RESULTATS SUR			RESULTATS GLOBAUX					Tolérance
			Douleurs	Anxiété	Sommeil	Exc.	Bon	Moyen	Médiocre	Nul	
Douleurs post-opératoires :											
1 - BEU... (fistulectomie)	M	28	+++				1				+++
2 - CAF... (fistulectomie)	M	39	++++		++++	1					+++
3 - CAR... (hémorroïdectomie)	M	44	++++			1					+++
4 - CAT... (hémorroïdectomie)	M	48	++++	+++	++++	1					+++
5 - DAB... (hémorroïdectomie)	M	49	++++			1					+++
6 - FLE... (hémorroïdectomie)	F	55	0							1	+++
7 - GAU. . (fissurectomie)	M	46	+++				1				+++
8 - JAC... (Hémorroïdectomie)	M	47	+++				1				+++
9 - KON... (hémorroïdectomie)	F	38	+++				1				+++
10 - LAB... (fissurectomie)	M	38	++++			1					+++
11 - LEP... (fistulectomie)	M	40	+++				1				+++
12 - MAT... (hémorroïdectomie)	M	66	++++			1					++
13 - MON... (fistulectomie)	M	25	++++		++++	1					++
14 - MOU... (hémorroïdectomie)	F	38	+++				1				+++
15 - RAM... (hémorroïdectomie)	F	42	+++				1				+++
16 - SCW... (fistulectomie)	M	38	++++			1					+++
17 - YVO... (fissurectomie)	F	31	+++				1				+++

Nous pensons que le traitement n'a pas réussi chez la malade n° 6 car elle a été opérée à la suite d'une grosse thrombose hémorroïdaire prolabée et les réactions inflammatoires étaient très importantes.

Quant aux autres malades nous constatons que certains ont mieux réagi que d'autres puisque la moitié n'a jamais souffert. Tous les malades après l'intervention sont mis à un régime sans résidu pendant 3 jours, la selle étant déclenché le 3è jour. Or nous remarquons que le maximum d'excellents résultats se trouvent parmi les malades qui ont pris le médicament systématiquement sans attendre l'apparition de douleurs. Nous pensons que chez ces malades le médicament pris tout de suite après l'intervention a préparé leur sphincter empêchant spasme et contracture musculaire de se produire. C'est pourquoi ces malades n'ont jamais ressenti la moindre douleur lors de la défécation. Néanmoins les autres malades qui ont attebdu la douleur avant de prendre le médicament ont été malgré tout remarquablement soulagés d'une manière très rapide et avec une dose très minime puisque chez la plupart 1 comprimé par jour a suffi.

L'action du produit dans ces cas là est donc , on ne peut plus probante.

IV - FISSURES ANALES

Sept malades atteints de fissures anales ont été traités par la médication.

1 - Monsieur CHA... âgé de 27 ans présente en plus d'un prurit anal, des douleurs anales de type fissuraire après chaque selle depuis 1 an.

Nous prescrivons au malade 1 comprimé de produit à prendre 3/4 d'heure avant la selle.

Nous revoyons le malade 8 jours après et il nous déclare ne plus avoir eu de douleur depuis la prise du 1er comprimé. A l'examen il n'y a plus de fissure visible et il ne reste plus qu'un spasme léger du sphincter.

Par contre ce malade a été gêné par des nausées et des vertiges dès la prise du produit.

2 - Monsieur GAU... âgé de 46 ans se plaint de douleurs anales après les selles depuis 1 mois. Ces douleurs sont en rapport avec une fissure à l'anus.

2 comprimés par jour de spasmo-analgésique étant prescrit pendant 6 jours le malade ne souffre pratiquement plus. En raison d'une sècheresse buccale importante, nous diminuons la dose à 1 comprimé, mais les douleurs réapparaissent 4 heures après les selles. Aussi nous reprenons la posologie antérieure.

Ce malade dut d'ailleurs être opéré plus tard car il existait un décollement.

3 - Monsieur HEN... vient nous trouver le 2.12.1963 pour un état hémorroïdaire extrêmement douloureux.

L'examen montre qu'il existe en effet des hémorroïdes tumorales et d'autre part à 6 h. se trouve une petite fissure entre 2 hémorroïdes plus turgescentes. C'est elle qui semble responsable d'un syndrome douloureux typique dans lequel la douleur apparait 1/4 d'heure après la selle, de telle sorte que le malade espace le plus possible son acte autrefois quotidien.

Dès les premiers jours le malade a reçu des comprimés de DOLIBRAX destinés à être pris 1/4 heure avant la selle.

Grâce à eux il a pu supporter parfaitement les selles sans douleur.

D'autre part une sclérose simple sans infiltration de cocaïne a été entreprise et pour éviter la douleur due à l'introduction de l'anuscope il a été recommandé au malade de prendre un second comprimé avant chaque séance.

C'est ainsi que le traitement a pu être effectué complètement avec confort.

4 - Madame JEA... âgée de 50 ans présentant des douleurs anales après les selles depuis 5 ou 6 jours en rapport avec une fissure a été totalement calmée dès la prise du Ier comprimé.

Le traitement a été poursuivi 8 jours et la fissure a guérie spontanément .

5 - Monsieur LAM... âgé de 57 ans présente, lorsqu'il vient consulter, des douleurs anales survenant après les selles depuis 1 mois. Ces douleurs sont permanentes et associées à un prurit.

L'examen met en évidence 2 fissures, l'une à "11 h.", l'autre à "5 h." qui sont sans aucun doute responsables de ces algies.

Pendant les 3 premiers jours du traitement à la dose de 2 comprimés par jour, persistance des douleurs qui sont très atténuées pendant une 1/2 heure, voire 1 heure.

Les 4 jours suivants le malade ne ressent plus aucune douleur.

Dix jours après le début du traitement le malade ne souffre plus et il n'y a plus de fissure.

6 - Monsieur MOR... âgé de 47 ans souffre depuis plusieurs semaines d'une fissure anale lui occasionnant depuis 1 mois des douleurs après les selles persistant toute la journée voire la nuit.

Des injections locales de novocaïne qui avaient été pratiquées n'ont donné aucun résultat.

On recommande au malade de prendre 3 comprimés de spasmo-analgésique par jour.

Dès les premiers comprimés, amélioration considérable, les douleurs sont totalement supprimées.

7 - Mademoiselle SIM... 40 ans est atteinte depuis de nombreuses années d'hémorroïdes.

Au mois de juin 1963 elle commence peu à peu à ressentir un syndrome fissuraire qui persistera avec des accalmies et des accentuations pendant près de 4 mois.

En effet le traitement au début consiste en infiltrations novocaïniques associées à une injection sous-fissuraire d'1/2 cc de soluté Quinine-Urée à 5 %.

Chacune de ces injections donne un soulagement de quelques jours , l'opération ayant du être répétée 4 fois dans le cours du mois de juillet pour obtenir un soulagement partiel qui permette à la malade de partir en vacances.

Aux mois de septembre et d'octobre il a été refait 6 injections sclérosantes.

Le syndrome fissuraire a perdu son intensité initiale mais la malade appréhende tout de même chaque selle.

En novembre, et exactement du jour où il lui a été prescrit de prendre 1 comprimé de DOLIBRAX I/2 heure avant les selles, une analgésie complète s'installe qui permet à la malade de renoncer à une intervention et de reprendre une vie normale.

La malade n'a été revue qu'incidemment depuis cette date mais elle se déclare très satisfaite de l'effet du traitement.

oOo

Ici encore les résultats ont été très satisfaisants. Sept malades atteints de fissures anales ont été débarrassés de leurs douleurs, 5 d'une manière extrêmement rapide, 2 un peu plus lentement (voir tableau VI). Il est bien évident que lorsqu'il existait un décollement l'intervention fut absolument nécessaire.

Le cas n° 7 est particulièrement intéressant car aucun traitement n'avait pu soulager ni guérir cette malade y compris des infiltrations novocaïniques et des injections sous-fissuraires de soluté Quinine- Urée répétées plusieurs fois au cours des 4 derniers mois. Seul ce médicament a permis de la débarrasser définitivement de son affection lui donnant même la possibilité de renoncer à une intervention.

Nous considérons dans ces cas que le relachement du sphincter anal permet à la fissure de se cicatriser. C'est ce que nous avons remarqué dans tous les cas.

V - PROLAPSUS HEMORROIDAIRE PROLABE ET THROMBOSE

Dans cette catégorie nous n'avons que 2 malades :

1 - Monsieur LAH... âgé de 42 ans vient nous trouver pour des douleurs anales extrêmement violentes.

L'examen montre un prolapsus hémorroïdaire intense prolabé et un oedème périfocal très douloureux.

Le Théralène calme la douleur mais très incomplètement.

Moyen ++
Médiocre +
Nul 0

TABLEAU VI - AFFECTIONS PROCTOLOGIQUES

Bonne ++
Moyenne +
Mauvaise 0

Cas et diagnostic	sexe	âge	RESULTATS SUR douleurs	anxiété	sommeil	RESULTATS GLOBAUX Exc.	bon	moyen	Médiocre	nul	tolérance
Fissures anales :											
1 - CHA...	M	27	++++			1					+
2 - GAU... (+ hémorroïdes)	M	46	+++				1				++
3 - HEN... (+ hémorroïdes)	M	42	++++			1					+++
4 - JEA...	F	50	++++			1					+++
5 - LAM...	F	57	+++				1				+++
6 - MOR...	M	47	++++		++++	1					+++
7 - SIM... (+ hémorroïdes)	F	40	++++			1					+++
Prolapsus hémorroïdaire prolabé :											
1 - LAH...	M	42	++++			1					++
2 - WIR...	M	59	++++			1					+++
Microthrombose :											
TAR... (+ spasme anal)	M	37	+++				1				+++

Associé au produit nous prescrivons de l'Alphachymo- - trypsine pommade, l'oedème étant vraiment très important.

Le médicament a été un très bon analgésique. En effet, les selles ne sont absolument pas douloureuses si le comprimé est pris une 1/2 heure avant et les douleurs sont calmées en une I/2 heure si le médicament est absorbé au moment de la défécation.

La tolérance est parfaite excepté quelques douleurs épigastriques.

2 - Monsieur WIR... 59 ans présente des douleurs permanentes entrainant l'insomnie depuis 48 heures. C'est un prolapsus hémorroïdaire thrombosé et ulcéré à "2 h." et "4 h." qui en est responsable.

Après 3 jours de traitement le malade ne souffre plus du tout, les douleurs s'étant arrêtées dès la prise du produit.

Nous revoyons le malade 15 jours après ; il ne souffre plus du tout bien qu'il n'ait pris aucun médicament. A l'examen , il existe un gros bourrelet hémorroïdaire saignant mais il n'y a plus d'oedème, ni de spasme.

Nous envisageons la cure des hémorroïdes par une série d'injections sclérosantes.

oOo

Dans ces 2 cas de prolapsus hémorroïdaires prolabés et thrombosés les résultats ont été excellents, les malades étant débarrassés complètement de leur douleurs dès la prise du médicament avec une dose minime (voir tableau VI).

Là encore la part du spasme anal est très importante dans l'étiologie de la douleur. C'est pourquoi le sphincter relâché la douleur disparait et l'edème se résorbe mieux.

Bien entendu il n'est pas question de traiter les hémorroïdes par le DOLIBRAX mais il s'agit d'en faire la cure d'une manière beaucoup plus confortable, la seule introduction de l'anuscope étant extrêmement douloureuse avant le traitement.

VI - MICROTHROMBOSE

Un seul malade a fait l'objet de notre étude. Il s'agit de Monsieur TAR... âgé de 37 ans qui se plaint de 17.3.1964 de douleurs permanentes depuis 3 jours. A l'examen il existe une microthrombose avec oedème réactionnel et spasme anal.

Le Ier comprimé de DOLIBRAX calme le malade seulement en 1 h. 1/2.

Le lendemain la selle est normale sans douleur : seule subsiste une petite brûlure pendant une vingtaine de minutes. Les jours suivants tout est normal, plus aucune douleur. Il n'a donc fallu que 24 heures pour soulager le malade d'une manière complète.

L'examen du 24.3.1964 montre qu'il existe encore un léger spasme anal mais très modeste.

oOo

Dans la pathologie proctologique où les affections sont particulièrement douloureuses et gênantes pour les malades, le Ro 4- 6161 a été un médicament excellent. Sur 40 malades, un seul n'a pas réagi au traitement, alors que pour les 39 autres nous avons obtenu 21 excellents résultats et I8 bons résultats (voir tableaux IV, V, VI).

Dans toutes ces affections ano-rectales la part du spasme au niveau du sphincter anal est très importante, jouant un rôle capital dans la création de la douleur et participant à la formation d'oedème Il était donc logique de penser qu'en supprimant le spasme, on atténuait du même coup la douleur et qu'on diminuait l'oedème , le reste de la douleur étant totalement supprimé par l'analgésique présent dans le produit. Mais il existe dans le commerce bien d'autres analgésiques et bien d'autres antispasmodiques. Or dans les cas présents le produit s'est montré très supérieur à toutes les autres médications. Il est vraisemblable que l'action musculo-relaxante du Librium ait eu une part importante dans l'amélioration clinique des malades particulièrement en ce qui concerne les cas de coccygodynies.

Il est très intéressant de noter la différence des résultats chez les malades opérés entre ceux qui ont pris le produit dès l'intervention et ceux qui ne l'ont absorbé qu'au moment des selles c'est-à-dire 2 ou 3 jours après l'opération. Les premiers n'ont pratiquement jamais souffert, leur sphincter étant bien relaché, préparé par l'action du produit, alors que les autres ont présenté des douleurs qui furent d'ailleurs calmées entre une I/2 heure et 1 heure voire supprimées si le médicament était pris suffisamment tôt.

D'autre part il faut souligner la petitesse de la dose nécessaire pour soulager les malades. En effet excepté dans les cas de dou-

leurs post-opératoires et dans les coccygodynies, où il a fallu prescrire aux malades 2 ou 3 comprimés par jour, dans la majorité des autres cas la posologie a été très faible oscillant entre 1 et 2 comprimés par jour. Très souvent un seul comprimé a suffi.

Il semble donc que ce nouveau produit apporteune aide précieuse au praticien tout au moins en ce qui concerne le proctologue.

oOo

- AFFECTIONS DIVERSES -

Dans ce cadre nous ne trouvons que 3 malades. Ces patients ont été mis au DOLIBRAX soit par erreur de diagnostic au début de l'affection, soit un peu en désespoir de cause, aucun médicament ne réussissant à les soulager.

I - VOLVULUS DU GRELE SUR BRIDE

Il est bien évident que cette malade Madame VAN... âgée de 68 ans n'était justiciable que d'un traitement chirurgical. Mais nous avons eu beaucoup de mal à faire le diagnostic les signes radiologiques ne mettant en évidence le volvulus qu'au bout de 10 jours.

Cette malade opérée 1 mois 1/2 auparavant d'une hernie crurale étranglée présente subitement lorsqu'elle entre dans le service une intolérance alimentaire absolue avec douleurs épigastriques spasmodiques, déclenchées par l'alimentation, irradiant à tout l'abdomen.

L'examen est négatif, il existe bien quelques niveaux liquides sur différentes radiographies de l'abdomen mais tellement frustes qu'on ne peut affirmer le diagnostic d'occlusion.

L'Atropine sous-cutanée, le Buscopan, intra-musculaire, l'Octométine, le soluté huileux de Butacaïne , n'ont eu qu'un succès relatif ne résistant pas à la reprise de l'alimentation malgré un transit gastro-duodénal subnormal.

Nous prescrivons donc 2 suppositoires de DOLIBRAX et pendant 8 jours le résultat a été meilleur sur les douleurs qu'avec les autres spasmolytiques, les rendant beaucoup plus sourdes mais la réalimentation est impossible.

Enfin un transit du grêle montre l'image permanente et soute: d'une sténose de la fin du grêle et la malade est opérée.

II - PERI-AORTITE

Là encore le diagnostic n'a pas été porté tout de suite. Monsieur CHA... âgé de 78 ans entre dans le service le 2.11.1963 en proie à des crises douloureuses paroxystiques de siège épigastrique.

Devant ces crises douloureuses on pense à une pancréatite et tous les examens sont faits dans ce sens, mais ils s'avèrent tous normaux et on ne retrouve sur le transit du grêle qu'un énorme anévrysme de l'aorte abdominale.

Le Dibromuré d'atropine, le Prantal 100 et la Spasmavérine ne donnant aucun résultat nous prescrivons à ce malade âgé 2 suppositoires de spasmo-analgésique.

Il se produit une cédation complète des douleurs dès la prise du premier suppositoire avec un effet remarquable sur l'anxiété.

Au bout de 5 jours il se produit un petit état confusionnel avec somnolence et légère désorientation. Nous passons donc immédiatement à 3 comprimés et tout rentre dans l'ordre le malade ne souffrant plus du tout.

III - HOQUET

Il s'agit ici d'un malade, Monsieur SER... 64 ans opéré en février 1964 d'une pancréatite aiguë avec drainage de l'arrière cavité des épiploons pour hématocèle.

Depuis l'intervention le malade présente un hoquet permanent avec vomissements empêchant toute alimentation.

L'Halopéridol, l'Atropine sous-cutanée et le Largactil sont absolument inefficaces.

Nous associons à 40 gouttes de Largactil 2 comprimés matin et soir de DOLIBRAX pendant 2 jours.

Dès la prise de spasmo-analgésique le hoquet disparait ainsi que les vomissements ce qui permet au malade de s'alimenter.

Nous continuons le traitement les 5 jours suivants par mesure de précaution à la dose d'un comprimé destiné à être pris 1/2 heure avant les 3 repas. Le hoquet et les vomissements n'ont pas reparus.

oOo

Chez ces 3 malades atteints d'affections très différentes le produit s'est encore montré ici très efficace (voir tableau III).

Dans le premier cas le résultat n'a été que moyen mais cela est très compréhensible le traitement d'un volvulus ne pouvant être que chirurgical.

Pour ce qui est du cas de péri-aortite, l'anévrysme se trouvant dans une région extrêmement innervée, on comprend que ce soit éssentiellement le caractère antispasmodique du produit qui ait agi sans minimiser l'effet de l'analgésique, le résultat final ayant été excellent chez ce malade.

Enfin dans le 3e cas la visée du traitement était purement spasmolytique mais c'est par élimination que nous avons prescrit le DOLIBRAX, l'Atropine, le Largactil, et l'Halopéricol s'étant révélé partiellement inefficace. Il n'en est pas moins vrai que le résultat fut spectaculaire comme dans le cas précédent, apportant calme et suppression des symptômes.

oOo.

- TOLERANCE - INCIDENTS - ACCIDENTS -

Dans l'ensemble la tolérance du produit s'est avérée très satisfaisante aux doses habituelles de 1 à 4 comprimés par jour.

Néanmoins sur 84 cures thérapeutiques on compte 31 malades qui se plaignent d'effets secondaires. Mais il s'agit plutôt de manifestations désagréables puisque 2 fois seulement cette intolérance a entrainé l'arrêt de la thérapeutique et 4 fois, ces manifestations sont restées compatibles avec la poursuite du traitement mais ont nécessité une réduction des doses administrées. Dans les autres cas les effets secondaires étaient très minimes permettant de continuer le traitement sans aucune modification soit que le malade soit habitué à ces petits troubles, soit qu'ils disparaissent spontanément Quels sont les symptômes rencontrés ? (voir tableaux VII, VIII, IX, X, XI, XII).

La sècheresse buccale vient en tête. Nous l'avons rencontrée 17 fois, parfois de manière importante mais généralement modérée et bien supportée.

La sensation d'acidité gastrique vient en second lieu et a été présente 9 fois. Il s'agit souvent de légères brûlures de l'estomac qui disparaissent si l'on a la précaution de faire prendre le médicament au cours des repas ou bien si l'on associe un pansement gastrique au produit. De toute manière cette sensation d'acidité gastrique n'est que passagère. Il est toutefois bon de la signaler un médicament a visée gastro-entérologique devant apporter le moins de troubles possibles de cet ordre.

Ensuite viennent les vertiges, la somnolence et la constipation qui ont été rencontrés respectivement 6 fois. Il est utile de connaître la possibilité d'apparition de vertiges ou de somnolence particulièrement chez les sujets qui conservent une activité physique, voyage, conduite d'automobile etc... car elle pourrait entrainer des conséquences plus ou moins graves. Il faut donc prévenir les malades de cet état de chose.

Quant à la constipation, il s'agit plutôt d'une tendance à la constipation ce qui nous fut d'ailleurs parfois utile en cas de diarrhée nous permettant de rétablir un transit intestinal normal. Cette constipation réagit d'ailleurs très bien à l'emploi de mucilages par exemple.

Cinq fois les malades se sont plaints d'une asthénie passagère.

Des vomissements violents se sont produits 3 fois. Chez 2 malades ces vomissements nous ont obligé à arrêter la thérapeutique alors que dans l'autre cas ils se sont spontanément arrêtés le 2e jour.

Enfin, il faut signaler que 2 malades ont présenté, l'un des nausées passagères, l'autre des douleurs abdominales inexpliquées qui ont été calmées par le Buscopan.

Il faut souligner qu'au cours de notre étude nous n'avons jamais rencontré de troubles de l'accommodation , ni de dysurie habituellement assez fréquents lors de l'emploi des anticholinergiques. Néanmoins il semble préférable de s'abstenir de prescrire le DOLIBRAX en cas d'adénome prostatique ou d'antécédent de glaucome.

Sècheresse buccale, tendance à la constipation, vomissements sont sans aucun doute imputables au pouvoir vagolytique du Clidinium, la sècheresse de la bouche étant due à une salivation réduite, la constipation à une certaine parésie intestinale. Mais il

TABLEAU VII - EFFETS SECONDAIRES

Cas et diagnostic	Vertiges	Somnolence	Asthénie	Sécheresse buccale	Constipation	Brûlures gastriques	Dysurie	Nausées	Vomissements	Douleurs abdominales
Cancers de l'oesophage :										
1 - BER... (K 1/3 inférieur)			+							
2 - BOU... (K 1/3 moyen)										
3 - CHA... (K 1/3 moyen)						+			+	
4 - CHAM... (K du cardia)										
5 - DAC... (K I/3 inférieur)										
6 - DEL ... (K restant du cardia)						+				
7 - DELA ..(K du cardia)										
8 - HOE... (K du 1/3 inférieur)										
9 - KER... (K du 1/3 inférieur)										
10 - LEH... (K du 1/3 moyen)	+++	++	+						++	
11 - MUN ... (K du 1/3 inférieur)									+++	
12 - RIC... (K oesophage cervical)										
13 - RIL... (K du 1/3 moyen)										
14 - RUF... (K du 1/3 moyen)										
15 - TRO... (K du I/3 inférieur)										
16 - VEN... (K du 1/3 inférieur)										
Autres affections oesophagiennes :										
1 - LAP... (sténose après ingestion de caustique										
2 - MON... (dyskinésie)				+						
3 - MAR... (Cardiospasme)										
4 - DAU... (oesophagite)				+						
5 - BOR... (Mégaoesophage idiopathique)										

TABLEAU VIII - EFFETS SECONDAIRES

Cas et diagnostic	Vertiges	Somnolence	Asthénie	Sècheresse buccale	Constipation	Brûlures gastriques	Dysurie	Nausées	Vomissements	Douleurs abdominales
Pathologie gastrique :										
1 - MOR... (gastrite)										
2 - FON... (Hernie hiatale)					+					
3 - VAI... (ulcus bulbaire et gastrique)				+						
Pathologie biliaire :										
1 - SCH... (dyskinésie oddienne)				+	+	+				
2 - VAL... (dyskinésie oddienne)	+++			+						
3 - BR... (lithiase cholédocienne)										
4 - KOL... (lithiase cholédocienne)										
Pathologie pancréatique :										
1 - BE... (pancréatite chronique)										
2 - DEJ... (pancréatite chronique)										
3 - JD.... (pancréatite chronique)										
4 - LER... (pancréatite chronique)										
5 - OSM ... (pancréatite chronique)										
6 - VOG... (pancréatite chronique)										

TABLEAU IX - EFFETS SECONDAIRES

Cas et diagnostic	Vertiges	Somnolence	Asthénie	Sècheresse buccale	Constipation	Brûlures gastriques	Dysurie	Nausées	Vomissements	Douleurs abdominales
Pathologie colique :										
A - Rétrécissement colique										
1 - GUE... (sténose post-colectomie pour cancer)	+			+						
2 - ROD... (sténose post-colectomie pour cancer)				+	+	+				
B - Colite rebelle										
1 - GAB... (colite à staphylo)										
2 - GUT... (colite spasmodique)										
3 - LUS... (colite spasmodique)										
4 - PLU...(colite spasmodique microbienne)				+		+				
5 - VAS... (colite gauche)					+					
Affections diverses :										
1 - VAN... (poussées subocclusives sur bride)										
2 - CHA... (Périaortite anévrysmale)		+	+							
3 - SER... (hoquet et vomissement post opératoire)										

TABLEAU X - EFFETS SECONDAIRES

Cas et diagnostic	Vertiges	Somnolence	Asthénie	Sècheresse buccale	Constipation	Brûlures gastriques	Dysurie	Nausées	Vomissements	Douleurs abdominales
Ano-rectite :										
1 - AMA...		+								
2 - COU...	+			++						
3 - JUD...										
4 - MEN...										+
5 - PAS....		+	+							
6 - AUB...						+				
Coccygodynie :										
1 - DAR...										
2 - DEN...		+		+						
3 - PON...	+			+						
4 - QUI...				+	+					
5 - REY...										
6 - SAZ...				+		+				
7 - SEM...		+		+						

TABLEAU XI - EFFETS SECONDAIRES

Cas et diagnostic	Vertiges	Somnolence	Asthénie	Sècheresse buccale	Constipation	Brûlures gastriques	Dysurie	Nausées	Vomissements	Douleurs abdominales
Douleurs post-opératoires :										
1 - BEU... (fistulectomie)										
2 - CAF... (fistulectomie)										
3 - CAR... (hémorroïdectomie)										
4 - CAT... (hémorroïdectomie)										
5 - DAB... (hémorroïdectomie)										
6 - FLE... (hémorroïdectomie)										
7 - GAU... (fissurectomie)										
8 - JAC... (hémorroïdectomie)										
9 - KON... (hémorroïdectomie)										
10 - LAB... (fissurectomie)										
11 - LEP... (fistulectomie)										
12 - MAT... (hémorroïdectomie)				+++						
13 - MON... (fistulectomie)			+	+	+					
14 - MOU... (hémorroïdectomie)										
15 - RAM... (hémorroïdectomie)										
16 - SCW... (fistulectomie)										
17 - YVO... (fissurectomie).										

Cas et diagnostic	Vertiges	Somnolence	Asthénie	Sècheresse buccale	Constipation	Brûlures gastriques	Dysurie	Nausées	Vomissements	Douleurs abdominales
Fissures anales :										
1 - CHA...	+							+		
2 - GAU... (+ hémorroïdes)				++						
3 - HEN... (+ hémorroïdes)										
4 - JEA...										
5 - LAM...										
6 - MOR...										
7 - SIM... (+ hémorroïdes)										
Prolapsus hémorroïdale prolabé :										
1 - LAH...						+				
2 - WIR...										
Microthrombose :										
TAR... (+ spasme anal)										

faut admettre ces effets secondaires comme faisant partie de l'action anticholinergique du produit, les malades, chez qui le médicament a été inefficace, ayant été très rarement, pour ne pas dire jamais, incommodés par une de ces manifestations désagréables.

Par contre, le Librium est responsable de la somnolence, de l'asthénie et des vertiges, la sensation d'acidité gastrique étant vraisemblablement le fait de l'Isopropylantipyrine, ou du Chlordiazépoxide en comprimé.

Si ces manifestations relativement fréquentes traduisent la puissance du produit, elles imposent néanmoins quelques mesures de prudence dans les doses employées:

- les 2 premiers jours commencer par 2 ou 3 comprimés par jour et conseiller une activité physique modérée,

- les jours suivants, si le produit est bien toléré, augmenter éventuellement la dose ou la réduire si des incidents apparaissent.

De telles précautions permettent ainsi d'éviter des incidents thérapeutiques peu appréciés par les malades de nature inquiète.

D'autre part nous n'avons enregistré aucune manifestation allergique, ni cutanée, ni muqueuse, ni hématologique. Il est vrai toutefois que nous n'avons pas systématiquement fait d'examens hématologiques chez ces sujets, surtout chez ceux qui étaient traités d'une manière ambulatoire, nous basant en partie sur l'expérimentation pharmacologique préliminaire aux essais cliniques. Un bon nombre de malades a eu malgré tout des examens de sang avant et après traitement, leur état les ayant rendu nécessaires. Dans ces cas nous n'avons observé aucune modification de la formule blanche, aucune granulopénie, aucune hypoplaquettose. De même du point de vue rénal aucun incident n'a été retenu.

Enfin il est bon de souligner au terme de ce travail qu'aucun malade n'a présenté de phénomènes d'accoutumance.

oOo

CONCLUSIONS

84 malades présentant des affections variées, relevant toutes de gastro-entérologie, ont été traités par une médication nouvelle, association d'un anxiolytique, d'un anticholinergique et d'un analgésique. (DOLIBRAX).

Ces malades ont reçu pendant une période moyenne d'une à trois semaines, 1 à 4 comprimés par jour du produit, la dose moyenne étant de 2 à 3 comprimés. Chaque comprimé est constitué de ;

- 10 mg de **Chlordiazépoxide**
- 3,75 mg de bromure de **Clidinium**
- 300 mg d'**Isopropylantipyrine** ou **Propyphénazone.**

Les suppositoires ont été employés très peu souvent.

Le médicament a été efficace chez 65 malades (soit un peu plus de 77 %) les améliorant considérablement, résultats d'autant plus encourageants que les symptômes étaient souvent anciens.

Les échecs que nous avons rencontrés (19 malades, soit un peu plus de 22 %) ont porté essentiellement sur les dyskinésies oesophagiennes (cardiospasme, oesophagite, mégaoesophage, etc...) et sur les pancréatites chroniques (6 cas) ; pas un seul malade n'a été amélioré d'une façon notable.

La tolérance du produit a été très satisfaisante bien que 31 malades aient présenté des manifestations désagréables en rapport soit avec l'effet anticholinergique du **Clidinium**, soit avec l'action neuroleptique du Chlordiazépoxide. Cette intolérance a entrainé 2 fois l'arrêt de la thérapeutique et 4 fois la diminution de la posologie.

L'intérêt thérapeutique du médicament semble certain pour le traitement d'un grand nombre d'affections spasmodiques et douloureuses de la sphère digestive, qu'il s'agisse d'affections oesophagiennes, gastriques, intestinales, biliaires ou ano-rectales. Ce produit agit non seulement sur l'élément spasmodique douloureux mais encore sur l'anxiété et le sommeil.

C'est ainsi que dans les états spastiques du tube digestif, nous avons constaté les faits suivants :

- sur 16 cancers de l'oesophage, 11 malades ont pu attendre une thérapeutique spécifique débarrassés de leurs troubles fonctionnels, le médicament permettant en outre leur réalimentation.

- sur 4 malades atteints de dyskinésie oddienne ou de lithiase cholédocienne, 3 ont vu leurs douleurs disparaitre complètement.

- sur 3 malades présentant une symptomatologie gastrique, tous ont été remarquablement améliorés. Le résultat fut tout particulièrement probant en ce qui concerne un malade porteur d'un double ulcère gastro-duodénal.

- sur 7 malades atteints soit de sténose cicatricielle du colon à la suite d'une colectomie pour cancer, soit de colite rebelle à toute thérapeutique, 6 ont été libérés de tout symptôme d'une manière extrêmement rapide, un a du attendre plus longtemps l'effet du produit.

- une péri-aortite anévrysmale, un hoquet post-opératoire, ont été complètement soulagés.

Quant aux affections proctologiques que représentent le plus grand nombre de nos cas, sur 40 malades, 39 ont été débarrassés de leurs troubles voire guéris avec un temps de latence plus ou moins bref, un seul malade n'ayant pas réagi au traitement.

Il faut souligner surtout l'effet salutaire du produit dans les fissures anales, les prolapsus hémorroïdaires prolabés, les coccygodynies et les douleurs post-opératoires. La cicatrisation des fissures anales a été heureusement influencée par le produit, excepté lorsqu'il existait un décollement, la mise à plat devenant obligatoire dans les jours suivants. Deux fois le produit s'est montré plus efficace que les injections novocaïniques.

En ce qui concerne les coccygodynies les résultats obtenus sont très intéressants car il s'agit de malades qui souffrent généralement depuis des mois voire des années et versent facilement dans l'anxiété et la psychasthénie. Les patients qui présentaient une coc-

cygodynie récente ont été guéris très vite contrairement à ceux dont la coccygodynie était plus ancienne, ces derniers conservant une légère sensibilité.

Enfin les malades qui ont subi diverses interventions proctologiques n'ont pratiquement jamais souffert lorsque le produit a été prescrit d'une manière systématique, 3 jours avant la première selle.

Cette synergie médicamenteuse paraît donc présenter une acquisition intéressante dans le domaine de la pathologie digestive, mais c'est tout spécialement en proctologie qu'elle semble apporter quelque chose de nouveau, agissant remarquablement sur toutes les sphinctéralgies.

Si l'action du médicament paraît indiscutable, si le produit s'adresse à un grand nombre d'affections diverses, un certain nombre de remarques doivent être formulées de façon qu'en soient bien précisées les limites :

- les doses du médicament doivent être suffisantes : l'absence totale de toxicité du produit donnant une marge thérapeutique très large.

- le traitement doit être suffisamment prolongé.

- le médicament doit être réservé de préférence aux affections aiguës, le traitement d'entretien pouvant être poursuivi par un autre produit.

- enfin nous ne saurions trop insister sur le fait qu'avant d'entreprendre cette thérapeutique, un diagnostic correct doit être établi, ce médicament n'agissant que sur les phénomènes spasmodiques et douloureux. Une bonne clinique restant toujours la base d'une bonne thérapeutique.

oOo

Vu le Président de Thèse :

C. DEBRAY

Vu le Doyen de la Faculté :

G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALBALADEJO HERRERO

Resultados terapeuticos logrados con librax en 16 enfermos de la practica medica general.
Actas luso-espan. de neuro y psiquat.vol 20, suppl. 121-122 (1961)

2 - BACHRACH W.H.

Studies of a new anticholinergic drug. Marplan.
J. of Lab. and Clin. Med. St Louis, Vol. 48, n° 4, 603-606 (1956)

3 - BEER D.

Librax in gastro intestinal disorders.
Applied Therapeutics, March 1962, vol. 3 - 2 p. 253-257.

4 - BOHM H.

Zur Beeinflusung der saussen Sekretion der Majenschleimhaut dusch Librax.
Wiener Medizinische Wochenschrift 1963, vol 38, p. 700-702

5 - BROWN C.H.

Clinical Evaluation of Librium in gastro intestinal diseases. Preliminary report
Amer. J. Gastro enterol. 35, 1, p.30-36 (1961)

6 - CAMATTE R. et GAUTHIER A.

Le traitement de la crise ulcéreuse. Etude comparative de diverses thérapeutiques portant sur 128 malades.
Semaine des Hôpitaux (Semaine thérapeutique) 38è année, n° 9, p.848-849, nov. 1962.

7 - CAMATTE R. et GAUTHIER A.

Le traitement de la crise ulcéreuse et des syndromes algiques abdominaux sans lésion organique par l'association du Librium au bromure de Clidinium.
Med. et Hyg. 20, n° 563, p.723-724 (1962)

8 - CHIOLERO J.

Brève communiction sur le Librium composé dans les colites spastiques et dans les troubles abdominaux psycho-somatiques
Communication au 4è colloque de la Société de Psychosomatique de langue française et à l'Assemblée Générale Annuelle des Sociétés Suisse et Française de Gastro-Entérologie
Lausanne 7 - 9 juillet 1961

9 - Communication des Laboratoires ROCHE

10 - CONSTANT G.A.

Preliminary report in use of a new agent in depression and tension states.
Dis. Nerv. Syst. 21, n° 3, 37-39 (1960)

11 - DEMOLE M., HOFSTETTER J.R., ROD E.

Efficacité clinique de l'association du Librium avec un antispasmodique en thérapeutique digestive.
Communication au 4è colloque de la Société de Psychosomatique (déjà cité).

12 - DUFOUR R.

Evaluation de l'activité clinique d'une association du Librium avec un nouveau spasmolytique en médecine interne.
Scalpel n° 48, 1er XII 1962.

13 - ELIA J.C.

Cardiospasm.
Clinical medecine 69, 1 (Jan 1962)

14 - FERDMAN M.S., et SABATTO J.A.

Resultados terapeuticos obtenidos con la asociacion de un psicosdativo y un anticholinergico en afecciones gastro-intestinales
Dia med. Buenos Aires 35, n° 13, p. 230-232 (1963)

15 - FROMHERZ K.

The action of Isopropylantipyrine in Animal experiments
J. of pharmaco and experimental therapeutics
Vol. 61, n° 3, Nov. 1937

16 - GALAN NAVARRO J.L.

Resultados terapeuticos obtenidos con Librium-Clidinium en la ulcera duodenal
Acta luso espan. de Neuro y Psiquiat. Vol. 20, n° spécial (1961)

17 - HOCK C.W.

Clinical trial of Librax in gastro intestinal disorders.
J. New Drugs 1, 2, p. 90-95 mars avril 1961.

18 - HOLLOMAN J.L.

Librax in gastro intestinal disorders
J. Natl. Med. Assoc. vol 53, n° 5, p.504-507 (1961)

19 - HUFFORD A.R.

Marplan. An approach to gastro intestinal spasm and hyper-acidity.
Post Graduate medecine p.514-524 (nov. 1956)

20 - HUNZIKER H.

Etude de l'action de relachement musculaire du Librium dans les affections rhumatismales.
Therapeutische Umscham 17, p. 315-319 n° 3, 1960.

21 - JACOT C.

Le traitement du colon irritable par le Librax
Communication au 4è colloque de la Société de Psychosomatique (déjà cité)

22 - LAI G.

Toxicité du Librium - Observations après tentatives de suicide.
Med. et hyg. n° 516, 20.IX.1961, p. 685.

23 - MAC GOWAN Jr.J.A., STANLEY M.

Comparative effects of newer anticholinergic agents on human gastric secretion.
J. of labo and clin. med. St Louis, vol. 43, 3, p. 359-366 (1954)

24 - MAC HARDY G., BROWNE D., MAC HARDY R., BODET C.A. WARD S.

Secretory and motility inhibitors. An evaluation of four newer anticholinergic agents.
Am. J. of Gastro enterol. vol. 24, n° 6, p.601-612 (1955)

25 - MIESCHER P. und PLETSCHER A.

Zür pathogenese der Anämic bei Patienten mit Abusus Phenacetinhaltije Analgetica
J. Suisse de Med. T.88, n° 42, p.1056-60 (1958)

26 - MITCHELL R.E. Jr

Effects of a new spasmolytic sedative in the treatment of 50 consecutive hospitalized gastro intestinal cases.
Am. J. of gastro enterol 29, 177-186, (1958)

27 - MITCHELL H.G. et GARRAHAN J.

Tratamiento del colon irritable con Ro 4. 4 395.
Prensa Med. Arg. 49, n° 15, p.841-844 (1962)

28 - MORKEL G.F

Librax in peptic ulcers and related gastro intestinal disorders
Colorado G.P. vol IV, n° 3, p.7 (1962)

29 - NUSSBAUM H. E.

A new psychotherapeutic anti-cholinergic combination for gastro intestinal disorders.
Am. J. of gastro enterol vol 38, n° 5, p.575-582 (1962)

30 - RAMOS CRISTERNA H.

Experiencia clinica y radiologica del R 04-4395 en èl tratamiento de la ulcera peptica
Prensa med. mex. vol 27, n° 6, p.284-286 (1962)

31 - RANDALL L.O.

Pharmacology of chlordiazépoxide
Dis. Nerv. syst. vol 22, n° 7, July 1961

32 - RANDALL L.O., BENSON M.W., STEFKO P.L.

Spasmolytic action of bicyclic basic alcohol esters
J. Pharmaco exp. ther. 104, p.284-290, (1952)

33 - REID R., HEFFNER M.D.

Clinical results in patients with various gastro intestinal Disorders treated with a new anticholingergic
N.Y. state J. Med. 57, 2, p.2214, 2219 (1957)

34 - RIDER J.A., MOELLER H.C.

The use of chlordiazepoxide in the treatment of patients with functionnal gastro intestinal disorders.
Am. J. Gastro enterol. 36, 4, 464-467 (1961)

35 - ROSSIEN A.X.

Clinical and Roentgenological effects of a new anticholinergic in gastro intestinal disease.
Am. J. of gastro enterol. vol 23, n° 2, p.113-123 (1955)

36 - SCALITI G.C.

Expériences cliniques effectuées avec le Librax dans certaines affections du tube digestif.
Communication au 4e colloque de la Société de Psychosomatique ...
(déjà cité)

37 - SCHALLEK W., SMITH THF

J. Pharmaco Exp. therap. 104, 3, 291-298 (1952)

38 - SMITH A.M. Jr.

The use of chlordiazepoxide in functionnal gastro intestinal disorders.
Colorado G.P., 3, 1, p.13-15 (1961)

39 - SNOEKS T.

De therapeutiek van de gastro enterolojische pathologie met overwepend functionneel karakter.
Belg. Tijdschr Geneesk 18-20, p. 1049-59 (1962)

40 - SOLIGNAC H.

La contracture musculaire douloureuse et son traitement
Revue de Sciences Med. n° 142 (1961)

41 - TABBAL G.

Algumas observacoes com o uso do Librax
O. Hospital 62, 4, p.845-846 (1962)

42 - TOBIN J.M., BIRD I.F., BOYLE D.E.

Preliminary evaluations of Librium in the treatment of anxiety reactions.
Dis. Nerv. Syst. 21, n° 3, p. 11-19 (1960)

43 - VALLA A. et VALLA LEQUEUX M.T.

Essai clinique d'un nouvel antispasmodique le RO 4.4395 en pathologie digestive
Ouest Med. 15è n° 18, 15.9.1962.

44 - VERMANDER R.

Etude clinique d'une association de Librium avec un spasmolytique original de synthèse en medecine interne.
Acs. Medicis vol. XVI.II (1961)

45 - WALKER R.B.

Clinical experience with anticholinergic tranquilizer in gastro intestinal disorders.
Clin. Med. 69,4, p.859-870 (1962)

oooOooo

N.B. - Dans certains travaux, assez anciens, le Clidinium (RO 2.3773) est désigné sous le nom de Marplan. Cette appellation n'a plus cours et ne doit pas être confondu avec le "Marplan"(RO 5-0831) inhibiteur de la mono amine oxydase.

- 8 RUE DANTE - PARIS Ve -